Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie
an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg

Vorstand: Prof. Dr. med. W. Lorenz

Synthese, Analytik und Pharmakologie N^{α}-alkylsubstituierter N^{τ}-Methylhistamine als potentielle Produkte der Histaminmethyltransferase

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dr. rer. nat.
Walter Schunack
aus Kölleda

Marburg 1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546807_0042

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie
an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg

Vorstand: Prof. Dr. med. W. Lorenz

Synthese, Analytik und Pharmakologie N^{α}-alkylsubstituierter N^{τ}-Methylhistamine als potentielle Produkte der Histaminmethyltransferase

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dr. rer. nat.
Walter Schunack
aus Kölleda

Marburg 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 16. 6. 1978
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. W. Lorenz
Correferent: Prof. Dr. med. K.J. Netter

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	Einleitung	1
1.1	Hypothesen zur Frage der physiologischen Bedeutung von Histamin für die Magensaftsekretion	1
1.2	Histaminmethyltransferase als Schlüsselenzym für die Wirkung von Histamin auf die Parietalzelle	2
1.3	Eigenschaften der Histaminmethyltransferase	3
1.4	Ziel der Arbeit	5
2	Material und Methoden	7
2.1	Material	7
2.1.1	Chemikalien	7
2.1.1.1	Chemikalien für die Synthese	7
2.1.1.2	Chemikalien und Reagenzien für die Chromatographie	7
2.1.1.3	Chemikalien und Lösungen für die Pharmakologie	8
2.1.2	Tiermaterial	9
2.2	Methoden	9
2.2.1	Dünnschichtchromatographie	9
2.2.2	Bestimmung der H_1-agonistischen Aktivität am isolierten Ileum des Meerschweinchens	9
2.2.3	Bestimmung der H_2-agonistischen Aktivität am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens	1o
2.2.4	Statistische Auswertungen	12
3	Ergebnisse	13
3.1	Präparative Darstellung der N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistamine	13
3.1.1	Erarbeitung eines Syntheseweges zur Darstellung N^{τ}-alkylsubstituierter Imidazole	13
3.1.2	Darstellung von 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol	17
3.1.3	Darstellung von 4-(2-Chlorethyl)-1-methyl-imidazol	18
3.1.4	Darstellung von N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistaminen	19
3.1.4.1	Darstellung von N^{τ}, N^{α}-Dimethylhistamin	19
3.1.4.2	Darstellung von N^{τ}-Methyl-N^{α}-ethyl-histamin	19

3.1.4.3	Darstellung von N^{τ}-Methyl-N^{α}-propyl-histamin	2o
3.1.4.4	Darstellung von N^{τ}, N^{α}, N^{α}-Trimethylhistamin	2o
3.1.4.5	Darstellung von N^{τ}-Methyl-N^{α}, N^{α}-diethyl-histamin	21
3.2	Analytik der N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistamine	22
3.2.1	Dünnschichtchromatographische Trennung und Identifizierung der N^{τ}-Methylhistamine	22
3.2.2	Dünnschichtchromatographische Trennung und Identifizierung der physiologisch und pharmakologisch interessanten Histaminderivate	24
3.2.2.1	Eindimensionale Dünnschichtchromatographie	24
3.2.2.2	Zweidimensionale Dünnschichtchromatographie	26
3.3	Pharmakologie der N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistamine	29
3.3.1	H_1-agonistische Aktivität der N^{τ}-Methylhistamine am isolierten Ileum des Meerschweinchens	29
3.3.2	H_2-agonistische Aktivität der N^{τ}-Methylhistamine am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens	31
4	Diskussion	35
4.1	Universalität der Darstellung N^{τ}, N^{α}-bisalkylsubstituierter Histamine	35
4.2	Bedeutung der dünnschichtchromatographischen Trennung der Histaminderivate für die biochemische Forschung	35
4.3	Bedeutung der Histaminmethyltransferase für die Inaktivierung der N^{α}-alkylsubstituierten Histamine	36
4.4	Modell für das "stimulus-secretion-coupling" an der Belegzelle des Magens und für die Rolle der methylierten Histamine	39
5	Zusammenfassung	41
6	Literaturverzeichnis	43

In dieser Arbeit werden folgende häufig wiederkehrende Abkürzungen benutzt:

HMT	Histaminmethyltransferase (S-Adenosyl-methionin: Histamin-N-Methyltransferase; EC 2.1.1.8)
SAM	S-Adenosyl-L-methionin
SAH	S-Adenosyl-L-homocystein
H	Histamin
N^{α}-MeH	N^{α}-Methylhistamin
N^{α},N^{α}-Me_2H	N^{α},N^{α}-Dimethylhistamin
N^{τ}-MeH	N^{τ}-Methylhistamin
N^{τ},N^{α}-Me_2H	N^{τ},N^{α}-Dimethylhistamin
$N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-$Me_3$H	$N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-Trimethylhistamin
N^{τ}-Me-N^{α}-Et-H	N^{τ}-Methyl-N^{α}-ethyl-histamin
N^{τ}-Me-N^{α}-Pr-H	N^{τ}-Methyl-N^{α}-propyl-histamin
N^{τ}-Me-N^{α},N^{α}-Et_2-H	N^{τ}-Methyl-N^{α},N^{α}-diethylhistamin

1. Einleitung

1.1 Hypothesen zur Frage der physiologischen Bedeutung von Histamin für die Magensaftsekretion

Die Stimulation der Magensaftsekretion durch Histamin wurde erstmals 192o durch POPIELSKI beschrieben. Der Nachweis von Histamin in Magengewebe und Magensaft (CODE, 1956; LORENZ et al. 197o) sowie die Histaminfreisetzung durch Gastrin in der Magenschleimhaut der Ratte (KAHLSON et al. 1964) führten zur Hypothese, wonach Histamin als physiologischer Chemostimulator der Magensaftsekretion von Bedeutung sei (CODE, 1956; KAHLSON et al. 1964; LORENZ & PFLEGER, 1968). Besonders CODE et al. (1971) sowie KAHLSON & ROSENGREN (1971) betrachten Histamin als finalen Chemostimulator in einer möglichen Wirkungskette Gastrin bzw. Acetylcholin - Histaminfreisetzung - Stimulation der Parietalzellen. Histamin kommt danach die Funktion eines Bindeglieds zwischen vagaler Acetylcholin-, bzw. antraler und intestinaler Gastrinfreisetzung sowie Auslösung der Salzsäuresekretion des Magens zu.
Daneben werden diesem biogenen Amin verschiedene Mediator-, Regulator- und Potenzierungsmechanismen zugeschrieben (BLACK, 1973; FIELDING et al. 1975; GROSSMAN & KONTUREK, 1973; JOHNSON, 1971; LORENZ et al. 197oa; TROIDL et al. 1973; WATON, 1971).
Die Hypothese von Histamin als finalem Chemostimulator wird jedoch von verschiedenen Autoren heftig bestritten (AURES et al. 1969); GROSSMAN, 1967; JOHNSON et al. 1969; JOHNSON & GROSSMAN, 1969); HÅKANSON & LIEDBERG, 1971; WATON, 1971). Als Gründe für die verschiedenartige Beurteilung der Funktion des Histamins sind vorzugsweise unterschiedliche experimentelle Ergebnisse als auch deren unterschiedliche Interpretation zu nennen. So konnte z.B. die für einen physiologischen Chemostimulator essentielle adäquate Lokalisation im Gewebe von THUNBERG (1967) nachgewiesen werden, dem jedoch HÅKANSON & LIEDBERG (1971) nachhaltig widersprechen. Befunde für die Bildung von Histamin in der Magenschleimhaut verschiedener Säugerspezies erhoben KAHLSON et al. (1964), WERLE & LORENZ (1964) sowie LORENZ et al. (1969), was wiederum von AURES et al. (1969) nicht bestätigt werden konnte.

Durch die Entdeckung der Histamin-H_2-Rezeptorantagonisten Burimamid, Metiamid und Cimetidin (BLACK et al. 1972; 1973; BRIMBLECOMBE et al. 1975) wurde die These von Histamin als finalem Chemostimulator stark untermauert, da die H_2-Antihistaminika sowohl die durch Histamin und Gastrin als auch die durch Acetylcholin induzierte Magensaftsekretion hemmen.

Die Beobachtung jedoch, daß sich fast alle gastrointestinalen Hormone in ihrer Wirkung auf die salzsäurebildenden Belegzellen gegenseitig beeinflussen (AMURE & GINSBURG, 1964; 1964a; COOKE, 197o; DINBAR & GROSSMAN, 1972; GREGORY, 1958; JOHNSON & GROSSMAN, 1969; KONTUREK & OLESKY, 1967), und daß diese Wechselwirkung stark von der Konzentration des einzelnen Stoffes in Rezeptornähe abhängt, macht die Bedeutung der Kontrolle dieser Vorgänge durch enzymatische Aktivitäten sowie Speicherungs- und Freisetzungsmechanismen deutlich.

1.2 Histaminmethyltransferase als Schlüsselenzym für die Wirkung von Histamin auf die Parietalzelle

Das Enzym, das die lokale Konzentration des Histamins in entscheidender Weise reguliert, ist die Histamin methylierende und damit inaktivierende Histaminmethyltransferase (HMT). Die Bedeutung dieses Enzyms ergibt sich vor allem aus dem Vorkommen im Magen folgender Säugetiere: Mensch (LORENZ et al. 197oa; 197oc; BARTH et al. 1972; 1972a; 1975; 1977; DENCKER et al. 1973); menschlicher Fötus (LINDBERG et al. 1963); Hund (KIM et al. 1969; LORENZ et al. 197oa; 197oc; BARTH et al. 1972; 1975); Rind (LORENZ et al. 197oa; 197oc); Schwein (LORENZ et al. 197oa; 197oc; BARTH et al. 1972; 1972a; 1974); Katze (BROWN et al. 1959; BUNCE & LAKE, 1975); Kaninchen (BROWN et al. 1959; KIM et al. 1969; BARTH et al. 1974; 1975a); Meerschweinchen (BROWN et al. 1959; KIM et al. 1969; AXELROD & VESELL, 197o; TAYLOR, 1973; MASLINSKI et al. 1976; FEMPPEL et al. 1976; BERGMARK et al. 1976) und Maus (BROWN et al. 1959; KIM et al. 1969). Die bisher einzig bekannte Spezies, bei der im Magen keine Histaminmethyltransferase-Aktivität gefunden

werden konnte, ist die Ratte (BROWN et al. 1959; KIM et al. 1969; AXELROD & VESELL, 197o; BARTH, persönl. Mitteilung).

Demgegenüber wird Histamin in der Magenschleimhaut des Menschen sowie verschiedener Säugetiere durch oxidative Desaminierung mittels Diaminoxidase, was den zweiten bedeutenden Stoffwechselweg der Histamininaktivierung darstellt (SCHAYER, 1959), nicht oder nur in sehr geringen Mengen abgebaut (KUSCHE et al. 1969; LORENZ et al. 1968; 197ob; 1975).
Eine Charakterisierung und Reinigung der Histaminmethyltransferase des Magens erfolgte bisher nur aus Magenschleimhautgewebe des Schweines (BARTH et al. 1972a; BARTH 1974; LORENZ et al. 1972).

1.3 Eigenschaften der Histaminmethyltransferase

Die HMT überträgt die Methylgruppe von S-Adenosyl-L-methionin (SAM) auf Histamin (4-(2-Aminoethyl)-imidazol), wobei N^{τ}-Methylhistamin (4-(2-Aminoethyl)-1-methyl-imidazol) (N^{τ}-MeH) und S-Adenosyl-L-homocystein (SAH) gebildet werden (Abb. 1). Allgemein werden bei Transmethylierungsreaktionen die Methylgruppen als Einheit übertragen (DU VIGNEAUD et al. 1956). Der Transfer erfolgt in Form einer nucleophilen Substitution am Akzeptorsubstrat (SHAPIRO & SCHLENK, 196o; MUDD & CANTONI, 1964; O´LEARY, 1965). Der stark exergone Übergang von SAM zu SAH macht es wahrscheinlich, daß Transmethylierungsreaktionen irreversibel verlaufen (SCHLENK, 1965).
Die HMT benötigt als Donorsubstrat für die Methylierung des Histamins die aktivierte Methylgruppe des SAM (BARTH, 1974; BARTH et al. 1974a). Die Akzeptorsubstratspezifität der HMT wurde bei den Enzymen aus Meerschweinchenhirn (BROWN et al. 1959; THITHAPANDHA, 1972), Schweineleber (LINDAHL, 196o; GUSTAFSSON & FORSHELL, 1964), Katzendarm (THITHAPANDHA, 1972) und Schweineantrummucosa (BARTH et al. 1973; 1975b) untersucht. Von den getesteten Substanzen aus folgenden Stoffklassen:
Imidazole, Pyrazole, Triazole, Thiazole, Pyrazine, Pyridazine, Pyridine etc. wurden nur Histamin sowie im Falle des Enzyms aus Schweineleber auch N^{α},N^{α}-Dimethylhistamin (N^{α},N^{α}-Me_2H) (N^{α},N^{α}-Dimethyl-4-(2-aminoethyl)-imidazol) (GUSTAFSSON & FORSHELL,

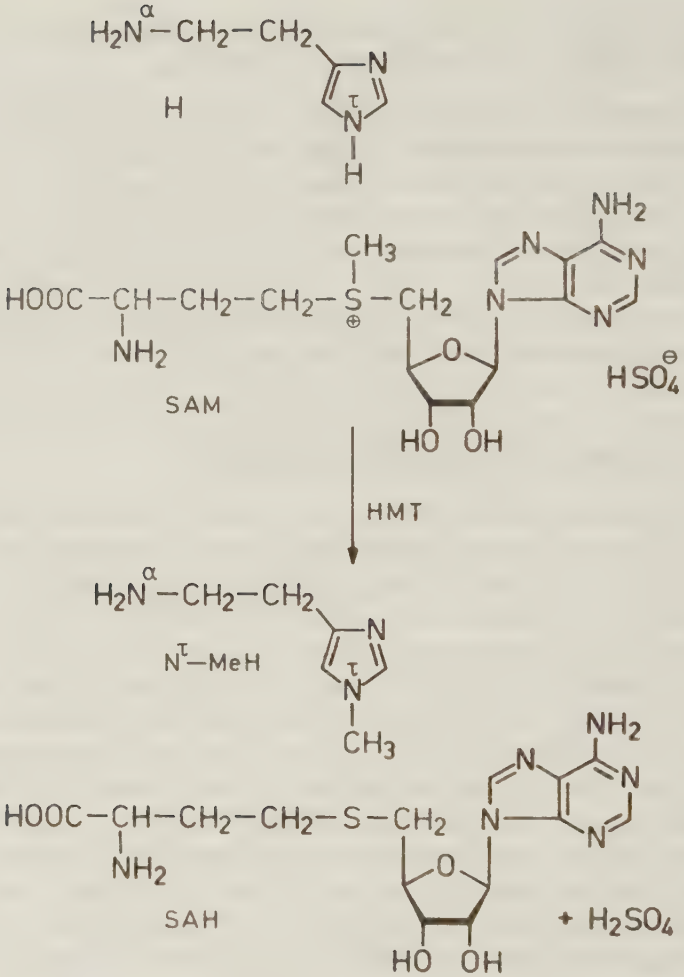


Abb. 1 Reaktionsschema der durch HMT katalysierten Transmethylierung (nach BARTH, 1974).

H	=	Histamin
SAM	=	S-Adenosyl-L-methionin
N^{τ}-MeH	=	N^{τ}-Methylhistamin
SAH	=	S-Adenosyl-L-homocystein

1964) und durch das Enzym aus Schweineantrummucosa auch N^{α}-Methylhistamin (N^{α}-MeH) (N^{α}-Methyl-4-(2-aminoethyl)-imidazol) (BARTH et al. 1973; 1975b) methyliert. N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H waren jedoch schlechtere Substrate als Histamin, wobei die Methylierungsgeschwindigkeiten nur etwa 15 bzw. 3o % von der des Histamins unter gleichen Inkubationsbedingungen betrugen.

1.4 Ziel der Arbeit

Als Metaboliten des Histamins, die möglicherweise für die Regulation seiner sekretorischen Wirkung in Betracht kommen, werden N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H diskutiert (CODE, 1973). Diese seitenkettenmethylierten Histamine wurden bisher im menschlichen Urin (KAPELLER-ADLER & IGGO, 1957), in Magenschleimhaut und Magensaft von Heidenhain-Hunden sowie in isoliert perfundierten Kaninchenmägen nach kontinuierlicher Infusion von ^{14}C-Histamin (CODE et al. 1972; 1976 ; NAVERT et al. 1969) gefunden. Auch in der Magenschleimhaut von mit Cortison behandelten Meerschweinchen (KOVACS & HEISLER, 197o) und in Amphibienhaut (ERSPAMER et al. 1963; 1964) sind diese N^{α}-methylierten Histamine nachgewiesen.

Nachdem somit einerseits N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H als natürlich vorkommende Substanzen nachgewiesen sind, andererseits die gleichen Verbindungen als Substrate der HMT in Betracht kommen (BARTH et al. 1973; 1975b; 1978; GUSTAFSSON & FORSHELL, 1964), erscheint der Nachweis der N^{τ}-methylierten-Produkte dringend erforderlich. Nach BARTH et al. (1973; 1978) sollten sich aus N^{α}-Methylhistamin N^{τ},N^{α}-Dimethylhistamin (N^{τ},N^{α}-Me_2H) und aus N^{α},N^{α}-Dimethylhistamin $N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-Trimethylhistamin ($N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-$Me_3H$) als mögliche Produkte der enzymatischen Methylierung bilden.
Daraus ergeben sich folgende Ziele, die in vorliegender Arbeit verfolgt werden:

1. Erarbeitung eines Syntheseweges für die Darstellung von N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistaminen, speziell von N^{τ},N^{α}-Me_2H und $N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-$Me_3H$.

2. Ausarbeitung eines analytischen Verfahrens, das den Nachweis der dargestellten N^{τ}-Methylhistamine nebeneinander erlaubt.

3. Bestimmung der Histamin-H_1- und H_2-agonistischen Aktivität zur Klärung der Frage, ob die N^{τ}-Methylierung generell mit einem starken Verlust der histaminartigen Wirkung verbunden ist und somit auch N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H durch HMT inaktiviert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Chemikalien

2.1.1.1 Chemikalien für die Synthese

Lösungsmittel: Methanol, Ethanol, Ether, Benzol, Chloroform sowie Salzsäure und Ammoniak - alles Handelsware. Methylamin, 4o proz. wäßr. Lösung, techn. (BASF); Ethylamin, 5o proz. wäßr. Lösung, techn. (BASF); n-Propylamin zur Synthese, 99 proz. (Schuchardt); Dimethylamin, 4o proz. wäßr. Lösung, techn. (BASF); Diethylamin, 99 proz., techn. (BASF). Formaldehyd, 4o proz. wäßr. (Degussa); Kupfer(II)-acetat krist. (Merck); 1,4-Dihydroxybutin (BASF); Thionylchlorid, techn. (Bayer); Jodwasserstoffsäure, 57 proz. (Merck); Quecksilber(II)-acetat, rein (Merck); Pikrinsäure krist. reinst (Merck).

2.1.1.2 Chemikalien und Reagenzien für die Chromatographie

DC-Plastikfolien Kieselgel 6o F_{254} (Merck) (Schichtdicke o,2 mm, 2o x 2o cm); Sprühreagenzien:

1. Alkalische Kaliumpermanganatlösung
   Lösung a: 1 proz. $KMnO_4$ in Wasser
   Lösung b: 5 proz. Na_2CO_3 in Wasser
   Reagenz aus gleichen Teilen frisch mischen
2. Echtblausalz B Lösung (o,5 proz. wäßr.)

Kaliumpermanganat z. Anal. (Merck); Natriumcarbonat z. Anal. (Merck); Echtblausalz B (Merck); Histamin-dihydrochlorid DAB 7 (Merck); N^{π}-Methylhistamin-dihydrochlorid (Calbiochem, Frankfurt); N^{α}, N^{α}-Dimethylhistamin-dihydrochlorid wurde mir freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. J.W. Black, Smith Kline and French Laboratories Ltd., Welwyn Garden City, England überlassen; N^{α}-Acetylhistamin wurde aus Histamin durch Acetylierung mit Acetanhydrid erhalten.

2.1.1.3 Chemikalien und Lösungen für die Pharmakologie

Tyrode Lösung:

Stammlösung A:

NaCl	400,0	g
KCl	10,0	g
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	13,3	g
$MgCl_2 \cdot 6H_2O$	10,5	g
Aqua demin. ad	2000	ml

Stammlösung B:

$NaHCO_3$	50,0	g
Aqua demin. ad	1000	ml

Stammlösung C:

$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$	3,3	g
Aqua demin. ad	500	ml

Zur Darstellung der fertigen Tyrodelösung werden gemischt:

Lösung A	400	ml
Lösung B	200	ml
Lösung C	100	ml
Aqua demin. ad	10000	ml

und 10 g Glucose zugefügt.

Mc Ewen's-Lösung

NaCl	15,20	g
KCl	0,84	g
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	0,48	g
$NaHCO_3$	4,20	g
$NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$	0,29	g
Glucose	4,00	g
Saccharose	9,00	g
Aqua demin. ad	2000	ml

Natriumchlorid (NaCl), krist. reinst (Merck); Kaliumchlorid (KCl), reinst (Merck); Calciumchlorid-2-hydrat ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$), krist. reinst (Merck); Magnesiumchlorid ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$), krist. reinst (Merck); Natriumhydrogencarbonat ($NaHCO_3$), reinst (Merck); Natriumdihydrogenphosphat-2-hydrat ($NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$), reinst (Merck); D(+)-Glucose (Merck); Saccharose reinst DAB 7 (Merck); Diphenylhydramin-hydrochlorid (Fa. Parke-Davis, München); Metiamid (Fa. Heumann, Nürnberg).

2.1.2 Tiermaterial

Meerschweinchen (bunter Institutsstamm), beiderlei Geschlechts, mit einem Gewicht von 2oo - 4oo g, wurden durch Nackenschlag getötet und die Organe nach dem Entbluten präpariert.

2.2 Methoden

2.2.1 Dünnschichtchromatographie

Die Substanzen (1 - 1o µg), in Ethanol gelöst, wurden 1 cm vom Unterrand der DC-Platte entfernt unter Trocknung mit einem Föhn aufgetragen. Zur aufsteigenden Chromatographie wurden die Platten in Chromatographietröge (Desaga, Heidelberg) gestellt, die mit Filtrierpapier ausgeschlagen und 7 - 8 mm hoch mit dem entsprechenden Laufmittel gefüllt waren. Die Laufstrecke für die Lösungsmittelfront betrug 15 cm.

Nach Trocknung der Platten in Luftatmosphäre wurden sie zur Entwicklung mit den in 2.1.1.2. angegebenen Reagenzien besprüht, wobei zu beachten ist, daß das Ammoniak von der Platte zuvor vollständig abgedampft sein muß (Warmluftventilator). Nach Besprühen mit Echtblausalz B Lösung werden die Platten zur Erhöhung der Farbintensität kurz mit Ammoniak bedampft. Zur Terminologie der DC vgl. STAHL (1968).

2.2.2 Bestimmung der H_1-agonistischen Aktivität am isolierten Ileum des Meerschweinchens

Gesunde Meerschweinchen wurden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Teile des Dünndarms wurden sofort entnommen, von Mesenterialgewebe befreit und 3 h in einer mit O_2 durchperlten Tyrodelösung aufbewahrt. Anschließend wurden ca. 3 cm lange Darmstücke in einem 1o ml fassenden Organbad befestigt und mit einem Dehnungsmeßstreifen (Vorlast o,5 g) verbunden. Die isotonische Registrierung der Kontraktionseffekte er-

folgte nach Verstärkung durch einen Hellige-Vorverstärker TF 19 mit Hilfe eines Rika-Denki-Electronic-Recorders (3-Pen-Recorder) (Fa. Hellige). Als Badflüssigkeit diente eine auf 37° temperierte, mit O_2 durchströmte Tyrodelösung.

Zur Prüfung auf agonistische Aktivität wurde zunächst die Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Histamins mit geometrisch steigenden Badkonzentrationen (Faktor: c.5·log 1o) nach van ROSSUM (1963) in kumulativer Technik bis zur maximalen Darmkontraktion aufgenommen. Nach gründlichem Auswaschen wurde dieser Vorgang so oft wiederholt, bis der Kurvenverlauf konstant war. Anschließend wurde in gleicher Weise die Konzentrations-Wirkungs-Kurve des potentiellen Agonisten erstellt. Die charakteristischen Agonisten-Parameter, die relative "intrinsic activity" (α^r) und die Affinität (pD_2) wurden nach ARIENS & SIMONIS (1964), ARIENS (1966) sowie SIMONIS & ARIENS (1966) aus den Konzentrations-Wirkungs-Kurven entnommen und die agonistische Aktivität relativ zu Histamin (= 1oo %) berechnet.

Alle agonistisch wirksamen Substanzen wurden auch in Gegenwart des H_1-Antihistaminikums Diphenhydramin·HCl ($1o^{-8}$ bis $1o^{-5}$ mol/l) untersucht, wobei sich in allen Fällen die H_1-Wirkung antagonisieren ließ.

Zur Prüfung auf antagonistische Aktivität wurde wie o.a. zunächst eine Histamin-Standardkurve erstellt und nach gründlichem Spülen des Darms der potentielle Antagonist in Konzentrationen zwischen $1·1o^{-5}$ und $1·1o^{-4}$ mol/l vorgegeben. Nach 3 min Einwirkungszeit wurde erneut mit Histamin in geometrisch steigenden Konzentrationen stimuliert. Zur Auswertung der Effekte wurden die Konzentrations-Wirkungs-Kurven graphisch dargestellt, wobei auf der Abszisse die molaren Badkonzentrationen der Agonisten im logarithmischen Maßstab, auf der Ordinate die Effekte der Agonisten in % des durch Histamin maximal möglichen Effekts aufgetragen wurden.

2.2.3 Bestimmung der H_2-agonistischen Aktivität am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens

Gesunde Meerschweinchen wurden durch Nackenschlag getötet und entblutet. Nach Eröffnung des Thorax wurde das Herz entnommen und sofort

in eine mit O_2 durchperlte Mc Ewen's-Lösung (BLACK et al. 1972) von 32,5° gebracht. Die Vorhöfe wurden abpräpariert und in einem 6o ml fassenden Organbad an einem HSE-Biegestab Typ K 3o mit ca. 1 g Vorlast befestigt. Als Badflüssigkeit diente auf 32,5° temperierte Mc Ewen's-Lösung, die während der halbstündigen Äquilibrierungszeit kontinuierlich ausgetauscht wurde. Die isometrisch registrierten Impulse wurden nach elektrischer Verstärkung (Hellige Vorverstärker TF 19) einem Herzfrequenzmesser (Hellige Recomed) zugeführt, der die Schlagfrequenz über einen Direktschreiber (Helcoscriptor HE-17) aufzeichnete. Jedes Organpräparat wurde nur für einen Test verwendet.

Zur Prüfung auf agonistische Aktivität wurde zuerst eine Histamin-Standardkurve ($1 \cdot 1o^{-7}$ bis $1 \cdot 1o^{-5}$ mol/l Badkonzentration) in kumulativer Technik (VAN ROSSUM, 1963) aufgenommen. Höhere Histaminkonzentrationen, die einen weiteren Frequenzanstieg von durchschnittlich 15 % bewirken, wurden nicht vorgelegt, da sie durch Auswaschen nicht mehr quantitativ aus dem Gewebe zu entfernen sind. Nach gründlicher Spülung (3o - 45 min) und Rückkehr der Frequenz zur Ausgangslage wurde von dem potentiellen Agonisten eine vollständige Konzentrations-Wirkungs-Kurve aufgenommen, aus der durch Vergleich mit der rechnerisch extrapolierten Histaminkurve die "intrinsic activity" α^E (ARIENS & SIMONIS, 1964) ersichtlich war.

In Vorversuchen war untersucht worden, ob das isolierte Organ gegenüber dem potentiellen Agonisten noch die gleiche Empfindlichkeit besitzt wie gegenüber Histamin bei Aufnahme der Standardkurve. Dazu wurde nach der o.a. Methode eine Histamin-Standardkurve erstellt und nach vollständigem Auswaschen Histamin erneut bis zum maximalen Effekt gegeben. Dabei zeigte sich, daß die Affinität des Organs gegenüber Histamin bei der zweiten Dosierung signifikant erniedrigt war, der pD_2-Wert differierte gegenüber dem pD_2-Wert der ersten Histamin-Standardkurve um $o,24 \pm o,o9$. Die für Agonisten ermittelten Affinitätsparameter wurden deshalb entsprechend korrigiert und aus den sich daraus ergebenden pD_2-Werten die relativen Aktivitäten (Histamin = 1oo %) errechnet.

In Gegenwart von Metiamid ($1 \cdot 10^{-5}$ bis $1 \cdot 10^{-4}$ Mol/l) ließen sich die Effekte aller agonistisch wirksamen Substanzen antagonisieren.

2.2.4 Statistische Auswertungen

Zur Berechnung der Mittelwerte, Standardabweichungen, Vertrauensbereiche sowie zur Bestimmung der statistischen Signifikanz nach dem Student t-Test wurde ein programmierbarer Rechner (Hewlett-Packard HP 67) mit einem statistic pac verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Präparative Darstellung der N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistamine

3.1.1 Erarbeitung eines Syntheseweges zur Darstellung N^{τ}-alkylsubstituierter Imidazole

Für die Synthese N-substituierter Imidazole kommt im Einzelfall die direkte Alkylierung N-unsubstituierter Imidazole in Betracht. Das Verfahren hat jedoch den Nachteil, daß dabei in der Regel Isomerengemische aus 1,4- und 1,5-disubstituierten Imidazolen entstehen, deren Trennung sehr aufwendig ist.

Der Aufbau des Imidazolringsystems ist zunächst durch Zyklisierung von Aldehyden, 1,2-Diketonen und primären Aminen möglich, die in ammoniakhaltigen Lösungsmitteln oder vorteilhafter unter Verwendung von Ammoniumacetat/Eisessig (DREFAHL & HERMA, 1960; SCHUBERT & STODOLKA, 1963) durchgeführt werden kann.

Nach STOECK & SCHUNACK (1974) erfolgt die Zyklisierung sehr schonend, wenn die Reaktionspartner Aldehyd, 1,2-Diketon und primäres Amin bei - 40° C in flüssigem Ammoniak umgesetzt werden.

Für die Darstellung 4,5-disubstituierter Imidazole ist die Methode sehr geeignet, für 4(5)-monosubstituierte Imidazole dagegen sind anstelle der Diketone die präparativ schwierig zugänglichen α-Ketoaldehyde erforderlich. Geeignete Ausgangsverbindungen für die Synthese von 4-Hydroxy- bzw. -methoxymethyl- bzw. ethyl-1-alkyl-imidazolen als Vorstufen für den Aufbau der N^{τ}-alkylsubstituierten Histamine stehen nicht zur Verfügung.

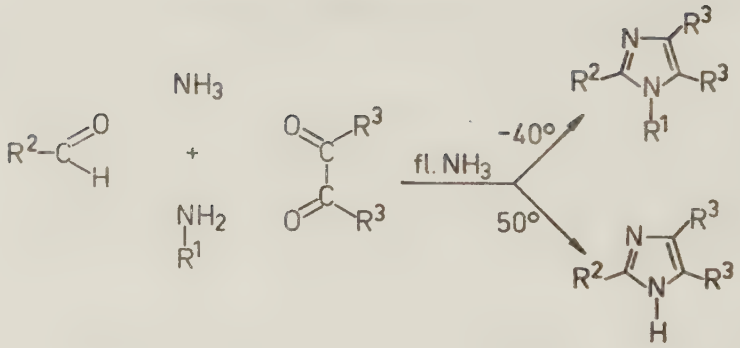


Abb. 2 Synthese von N-substituierten Imidazolen aus Aldehyden, 1,2-Diketonen und primären Aminen durch Zyklisierung in flüssigem Ammoniak

Als ein universelles Verfahren, das besonders zur Darstellung von Zwischenprodukten für die Synthese physiologisch und pharmakologisch interessanter N-unsubstituierter Imidazolderivate geeignet ist, hat sich die Synthese von Imidazolen aus Iminoestern bzw. Amidinen und α-Hydroxy- bzw. α-Halogenketonen durch Zyklisierung in flüssigem Ammoniak unter Druck (Autoklav) erwiesen (DZIURON & SCHUNACK, 1973; 1974; WEGNER & SCHUNACK, 1974). Da hierbei in der Regel bei Temperaturen um 50° C gearbeitet werden kann, ergeben sich gegenüber anderen vergleichbaren Methoden wegen der dabei auftretenden sehr geringen Menge an Zersetzungsprodukten deutliche Vorteile.

Alle Versuche, dieses Verfahren auch zur Darstellung N-substituierter Imidazole nutzbar zu machen, schlugen fehl (STOECK & SCHUNACK, 1975).

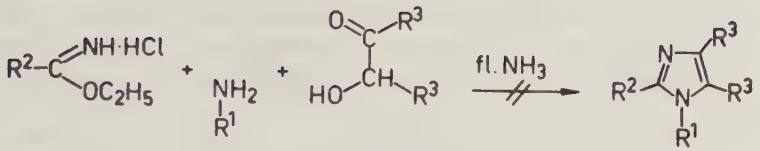


Abb. 3 Versuch der Darstellung N-substituierter Imidazole aus Iminoestern, α-Hydroxyketonen und primären Aminen in flüssigem Ammoniak

In der Regel bildeten sich hierbei N-unsubstituierte Imidazole, da die als Reaktionspartner intermediär erforderlichen N-substituierten Amidine durch Ammonolyse in die N-unsubstituierten Amidine gespalten werden.

Die Stoffklasse der N-substituierten Imidazole wurde jedoch synthetisch umfassend zugänglich, als es gelang, die Weidenhagen-Synthese (WEIDENHAGEN & WEGNER, 1937) auch für diese Substanzklasse zu erschließen (STOECK & SCHUNACK, 1976).

Dabei werden α-substituierte Carbonylverbindungen intermediär mittels Kupfer(II)-acetat auf die Stufe des Diketons oxidiert und dieses mit einem Aldehyd in einem Gemisch aus Ammoniak und primärem Amin zyklisiert. Hierbei bilden sich, wie erwartet, Gemische aus N-substituiertem und N-unsubstituiertem Imidazol. Während jedoch die N-unsubstituierten Imidazole als Kupfer(I)-Komplexe ausfallen, aus denen die Imidazole mittels Schwefelwasserstoff in Freiheit gesetzt werden können, lassen sich die N-substituierten Imidazole aus dem Reaktionsansatz durch Chloroformextraktion direkt isolieren.

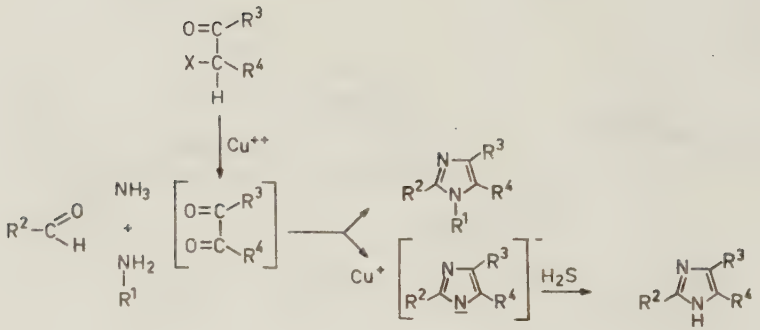


Abb. 4 Darstellung von N-substituierten Imidazolen durch modifizierte Weidenhagen-Synthese

Damit entfällt die präparativ aufwendige Entkupferung mit Schwefelwasserstoff. Durch die gute Trennmöglichkeit ist dieses Verfahren zur selektiven Darstellung von N-substituierten Imidazolen mit funktionellen Gruppen am Imidazolkern sehr geeignet.

Als zentrale Ausgangssubstanzen für die Synthese von N^{τ}-Methylhistamin kommen 4-Methoxymethyl-1-methyl-imidazol oder 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol in Betracht. Die entsprechenden Alkohole scheiden für die Darstellung nach vorgenannter Synthese aus, da sie sich aus dem Reaktionsansatz mit Chloroform wegen der geringen Lipophilie nicht isolieren lassen.

Für die einfache Darstellung von 4-Methoxymethyl-1-methyl-imidazol durch modifizierte Weidenhagen-Synthese fehlt eine geeignete Ausgangsverbindung. Somit bietet sich 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-

imidazol als bestgeeignete zentrale Zwischensubstanz an.

3.1.2 Darstellung von 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol

Als Hydroxyketon für die Weidenhagen-Synthese wird 1-Hydroxy-4-methoxy-2-butanon benötigt, das durch Reppe-Synthese aus 1,4-Dihydroxybutin und Methanol in Gegenwart von schwefelsaurer Quecksilbersulfatlösung mit guter Ausbeute erhältlich ist (STOECK & SCHUNACK, 1975a).

Weidenhagen-Synthese von 1-Hydroxy-4-methoxy-2-butanon mit Formaldehyd, Methylamin und Ammoniak liefert in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat nach Chloroformextraktion und Destillation das gewünschte 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol mit 28 % Ausbeute (STOECK & SCHUNACK, 1975a).

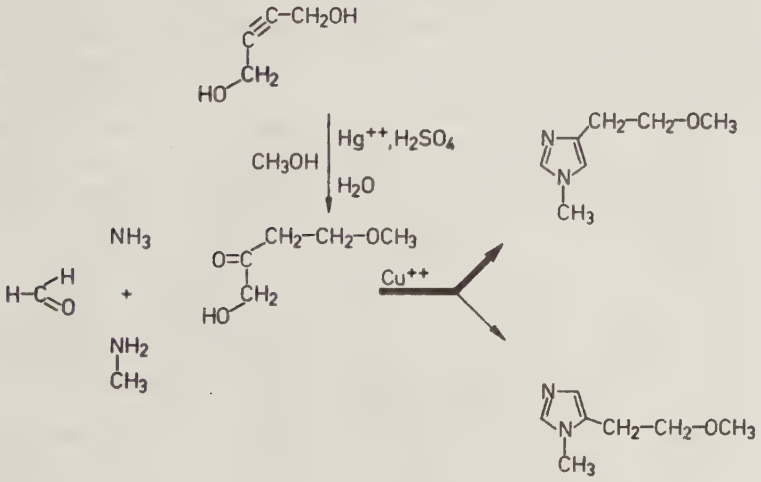


Abb. 5 Darstellung von 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol durch modifizierte Weidenhagen-Synthese

Die gaschromatographische Untersuchung des ersten Destillats des Chloroformextrakts ergab, daß ein Isomerengemisch aus 96 % 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol und 4 % 5-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol vorliegt (STOECK & SCHUNACK, 1977). Diese sehr günstige Verteilung erlaubt die Reindarstellung des 1,4-Isomers ohne Probleme.

Daß es sich bei der isolierten und rein dargestellten Verbindung um das 1,4-Isomer handelt, konnte durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie gesichert werden (SATTLER et al. 1975; 1978).

3.1.3 Darstellung von 4-(2-Chlorethyl)-1-methyl-imidazol

Aus 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol ist der entsprechende Alkohol 4-(2-Hydroxyethyl)-1-methyl-imidazol durch Etherspaltung mittels Jodwasserstoff (57 %) mit 5o % Ausbeute erhältlich (STOECK & SCHUNACK, 1975a).

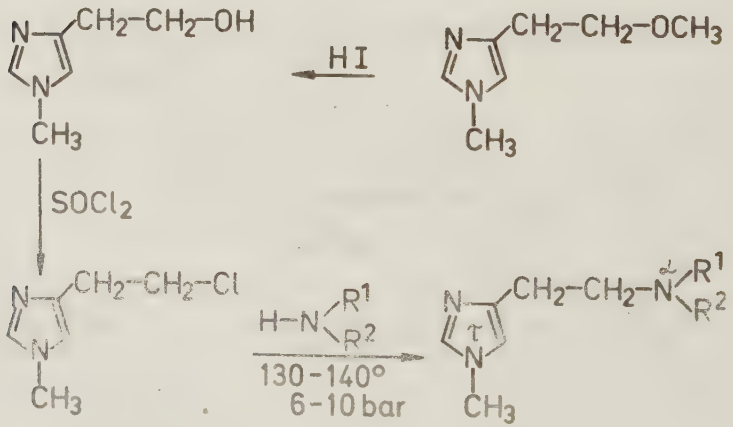


Abb. 6 Synthese N^{α}-alkylsubstituierter N^{τ}-Methylhistamine aus 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol

Zur Darstellung von 4-(2-Chlorethyl)-1-methyl-imidazol wurden 13,5 g Imidazolalkohol in 1oo ml Thionylchlorid eingetragen, mit einigen Tropfen Wasser versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt. Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids und Ausrühren des Rückstandes mit wasserfreiem Aceton ergab nach scharfem Absaugen ein weißes Kristallisat.
Ausbeute: 72 % d.Th.
Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 9o - 92° C

3.1.4 Darstellung von N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistaminen

3.1.4.1 Darstellung von N^{τ},N^{α}-Dimethylhistamin

5 g 4-(2-Chlorethyl)-1-methyl-imidazol-hydrochlorid wurden nach SCHUNACK & STOECK (1977) mit 5oo ml 4o proz. wäßr. Methylamin 4 Std. bei 135° C im Autoklaven erhitzt, wobei der Druck auf 8 bar anstieg. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit wäßriger Pikrinsäurelösung eine Pikratfällung durchgeführt. Die Oberführung des Pikrats in das Hydrochlorid erfolgte mit HCl/Ether.
Ausbeute: 64 % d.Th.
Schmelzpunkt des Dipikrates: 188-19o° C (Wasser)
Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 143-145° C (Ethanol/Ether)
Elementaranalyse: $C_7H_{13}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (597,4)

Ber.: C 38,2o H 3,21 N 21,1o
Gef.: C 38,52 H 3,41 N 2o,83

3.1.4.2 Darstellung von N^{τ}-Methyl-N^{α}-ethyl-histamin

3,8 g 4-(2-Chlorethyl)-1-methyl-imidazol-hydrochlorid wurden mit 2oo ml 5o proz. wäßr. Ethylamin 4 Std. bei 135° im Autoklaven erhitzt, wobei der Druck auf 1o bar anstieg. Die weitere Aufarbeitung sowie die Darstellung von Pikrat und Hydrochlorid folgten 3.1.4.1.
Ausbeute: 52 % d.Th.
Schmelzpunkt des Dipikrates: 2o8-21o° C (Ethanol)

Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 16o-162° C (Ethanol/Ether)
Elementaranalyse: $C_8H_{15}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (611,4)

Ber.: C 39,29 H 3,46 N 2o,62
Gef.: C 39,37 H 3,5o N 2o,76

3.1.4.3 Darstellung von N^{τ}-Methyl-N^{α}-propyl-histamin

3 g 4-(2-Chlorethyl)-1-methyl-imidazol-hydrochlorid wurden mit 2oo ml 5o proz. wäßr. n-Propylamin 4 Std. bei 135° im Autoklaven erhitzt, wobei der Druck auf 6 bar anstieg. Anschließend wurde der Reaktionsansatz im Vakuum zur Trockne eingedampft und das Pikrat mit wäßr. Pikrinsäurelösung direkt gefällt. Die Darstellung des Hydrochlorids erfolgte nach 3.1.4.1.
Ausbeute: 76 % d.Th.
Schmelzpunkt des Dipikrates: 17o-172° C (Wasser)
Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 127-129° C (Ethanol/Ether)
Elementaranalyse: $C_9H_{17}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (625,5)

Ber.: C 4o,33 H 3,71 N 2o,15
Gef.: C 39,91 H 3,73 N 2o,3o

3.1.4.4 Darstellung von N^{τ},N^{α},N^{α}-Trimethylhistamin

3 g 4-(2-Chlorethyl)-1-methyl-imidazol-hydrochlorid wurden mit 15o ml 4o proz. wäßr. Dimethylamin 3 Std. bei 135° im Autoklaven erhitzt, wobei der Druck auf 1o bar anstieg. Die Darstellung von Pikrat und Hydrochlorid folgte 3.1.4.1.
Ausbeute: 69 % d.Th.
Schmelzpunkt des Dipikrates: 2o4-2o7° C (Wasser)
Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 234-235° C (Ethanol)
Elementaranalyse: $C_8H_{15}N_3 \cdot 2HCl$ (226,2)

Ber.: C 42,49 H 7,58 N 18,58
Gef.: C 42,72 H 7,58 N 18,69

3.1.4.5 Darstellung von N^{τ}-Methyl-N^{α},N^{α}-diethyl-histamin

3 g 4-(2-Chlorethyl)-1-methyl-imidazol-hydrochlorid wurden mit 1oo ml Diethylamin 6 Std. bei 135° im Autoklaven erhitzt, wobei der Druck auf 8 bar anstieg. Die Darstellung von Pikrat und Hydrochlorid folgte 3.1.4.1.

Ausbeute: 79 % d.Th.

Schmelzpunkt des Dipikrates: 186-187° C (Wasser)

Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 222-225° C (Ethanol)

Elementaranalyse: $C_{1o}H_{19}N_3 \cdot 2C_6H_3N_3O_7$ (639,5)

Ber.: C 41,32 H 3,94 N 19,71

Gef.: C 41,4o H 4,12 N 19,7o

3.2 Analytik der N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistamine

3.2.1 Dünnschichtchromatographische Trennung und Identifizierung der N^{τ}-Methylhistamine

Zur Reinheitsprüfung und Identifizierung der in 3.1 beschriebenen N^{τ}-Methylhistamine wurden dünnschichtchromatographische Untersuchungen durchgeführt. Die Trennung der N^{τ}-Methylhistamine auf Kieselgel-Schichten kann mit den in Tab. 1 aufgeführten Laufmitteln realisiert werden. Schwierigkeiten bereitet die Trennung von N^{τ}-Methylhistamin und N^{τ},N^{α}-Dimethylhistamin sowie von N^{τ}-Methyl-N^{α}-propyl-histamin und $N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-Trimethylhistamin. Als zur Trennung der Substanzgruppe geeignet erwies sich das Laufmittel Nr. I (vgl. Abb. 7).

Zur Identifizierung kann Echtblausalz B als Sprühreagenz nicht verwendet werden, da sich N-substituierte Imidazole damit nicht anfärben lassen. Als empfindliches Sprühreagenz eignet sich alkalische Kaliumpermanganatlösung. Reduzierende Substanzen erscheinen als gelbe Flecke auf rotem Untergrund.

Laufmittel Nr. / Substanzen	I	II	III
	R_f-Werte		
Histamin	o,2o	o,17	o,13
N^{τ}-Methylhistamin	o,31	o,37	o,17
N^{τ},N^{α}-Dimethylhistamin	o,33	o,38	o,14
N^{τ}-Methyl-N^{α}-ethyl-histamin	o,53	o,54	o,37
N^{τ}-Methyl-N^{α}-propyl-histamin	o,64	o,64	o,52
$N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-Trimethylhistamin	o,64	o,65	o,49
N^{τ}-Methyl-N^{α}-diethyl-histamin	o,73	o,71	o,64

Tab. 1 R_f-Werte der N^{τ}-Methylhistamine in verschiedenen Laufmitteln

Adsorbens: DC-Plastikfolie Kieselgel 6o F_{254} (Merck)
Schichtdicke 0,2 mm

I = Chloroform-n-Hexan-Methanol (3o+3o+4o) Ammoniakatmosphäre

II = Chloroform-Methanol (75+25) Ammoniakatmosphäre

III = n-Hexan-Ethanol (6o+4o) Ammoniakatmosphäre

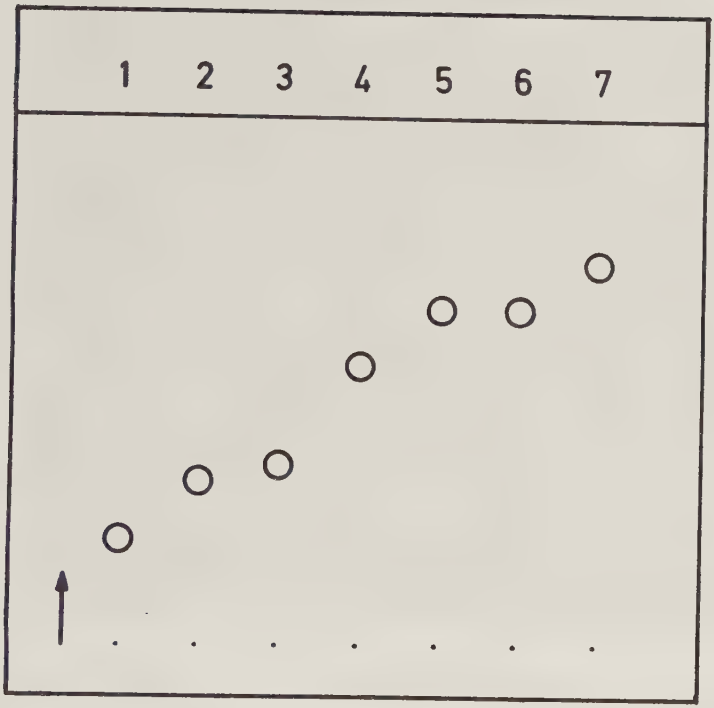


Abb. 7 Dünnschichtchromatographische Trennung der N^{τ}-Methylhistamine

Adsorbens: DC-Plastikfolie Kieselgel 60 F_{254} (Merck)
Schichtdicke 0,2 mm

Laufmittel: Chloroform-n-Hexan-Methanol (30+30+40)
Ammoniakatmosphäre

1 = H
2 = N^{τ}-MeH
3 = N^{τ},N^{α}-Me_2H
4 = N^{τ}-Me-N^{α}-Et-H
5 = N^{τ}-Me-N^{α}-Pr-H
6 = N^{τ},N^{α},N^{α}-Me_3H
7 = N^{τ}-Me-N^{α},N^{α}-Et_2-H

3.2.2 Dünnschichtchromatographische Trennung und Identifizierung der physiologisch und pharmakologisch interessanten Histaminderivate

3.2.2.1 Eindimensionale Dünnschichtchromatographie

Von besonderem Interesse ist eine exakte Trennung der als potentielle Substrate und Produkte in Betracht kommenden Histaminderivate. In diese Untersuchungen wurde auch N^{α}-Acetylhistamin einbezogen, das als vorzugsweise mikrobielles Abbauprodukt mit ähnlichen chromatographischen Eigenschaften in natürlichen Extrakten als Störsubstanz auftreten kann und von daher eindeutig charakterisiert werden muß. Die chromatographische Trennung dieser Gruppe von Histaminderivaten ist auf Kieselgelschichten gut möglich. Wegen der großen strukturellen Ähnlichkeit der Verbindungen treten jedoch erhebliche Trennprobleme auf, wobei besonders N^{α}-unsubstituierte und N^{α}-methylierte Histamine schlecht getrennt werden können. In Tab. 2 sind verschiedene Laufmittel dargestellt, mit denen sowohl eine befriedigende allgemeine Trennung aller Verbindungen, als auch der spezielle Nachweis sehr ähnlicher Substanzen möglich ist.

Als bestes Laufmittel erwies sich Nr. II (Chloroform-Methanol (75 + 25) Ammoniakatmosphäre), mit dem eine maximale Abtrennung erreicht wurde (vgl. Abb. 8).

Von den in Tab. 2 angeführten Laufmitteln sind für spezielle Trennungen besonders geeignet:

Nr. VI	:	Trennung von H und N^{α}-MeH
Nr. V	:	Trennung von N^{α}-MeH und N^{τ}-MeH
		Trennung von N^{τ}-MeH und N^{τ},N^{α}-Me_2H
Nr. VII	:	Trennung von N^{τ},N^{α}-Me_2H und N^{α},N^{α}-Me_2H
		Trennung von N^{α},N^{α}-Me_2H und N^{α}-Acetyl H
Nr. IX	:	Trennung von N^{α}-Acetyl H und N^{τ},N^{α},N^{α}-Me_3H

Für die Anfärbung eignete sich wiederum alkalische Kaliumpermanganatlösung.
Jedes Laufmittel wurde 2 - 3 mal untersucht, wobei sich die R_f-Werte als gut reproduzierbar erwiesen.

Abb. 8 Dünnschichtchromatographische Trennung der N^{τ}- und N^{α}-methylierten Histamine

Adsorbens: DC-Plastikfolie Kieselgel 60 F_{254} (Merck)
Schichtdicke 0,2 mm

Laufmittel: Chloroform-Methanol (75 + 25) Ammoniakatmosphäre

1 = H
2 = N^{α}-MeH
3 = N^{τ}-MeH
4 = N^{τ},N^{α}-Me_2H
5 = N^{α},N^{α}-Me_2H
6 = N^{α}-Acetyl-H
7 = $N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-$Me_3H$

Laufmittel Nr. / Substanzen	IV	V	II	VI	VII	VIII	IX
	R_f-Werte						
H	o,o9	o,17	o,29	o,43	o,23	o,43	o,1o
N^{α}-MeH	o,12	o,22	o,32	o,49	o,27	o,47	o,14
N^{τ}-MeH	o,3o	o,43	o,52	o,64	o,38	o,56	o,3o
N^{τ}-N^{α}-Me_2H	o,34	o,49	o,58	o,66	o,39	o,59	o,38
N^{α},N^{α}-Me_2H	o,35	o,51	o,64	o,7o	o,55	o,71	o,38
N^{α}-Acetyl H	o,42	o,59	o,73	o,74	o,75	o,79	o,41
N^{τ},N^{α},N^{α}-Me_3H	o,6o	o,76	o,82	o,77	o,69	o,8o	o,64

Tab. 2 R_f-Werte von Histaminderivaten in verschiedenen Laufmitteln

Adsorbens: DC-Plastikfolie Kieselgel 6o F_{254} (Merck)
Schichtdicke o,2 mm

Laufmittel:

IV = Chloroform-Methanol (85 + 15) Ammoniakatmosphäre
V = Chloroform-Methanol (8o + 2o) Ammoniakatmosphäre
II = Chloroform-Methanol (75 + 25) Ammoniakatmosphäre
VI = Chloroform-Methanol (6o + 35) Ammoniakatmosphäre
VII = Chloroform-Methanol-25 proz. Ammoniak (6o + 35 + 5)
VIII = Chloroform-Methanol-25 proz. Ammoniak (4o + 4o + 1o)
IX = Chloroform-Ethanol (8o + 2o) Ammoniakatmosphäre

3.2.2.2 Zweidimensionale Dünnschichtchromatographie

Mit den in Tab. 2 angegebenen Laufmitteln sind die meisten Trennungen gut möglich. Nicht gut trennbar durch eindimensionale Dünnschichtchromatographie sind einerseits Histamin und N^{α}-Methyl-histamin und andererseits N^{τ}-Methylhistamin und N^{τ},N^{α}-Dimethyl-histamin.

Die Unterscheidung gelingt zweifelsfrei, wenn zweidimensional chromatographiert wird (vgl. Abb. 9). Dabei ist zu beachten, daß die

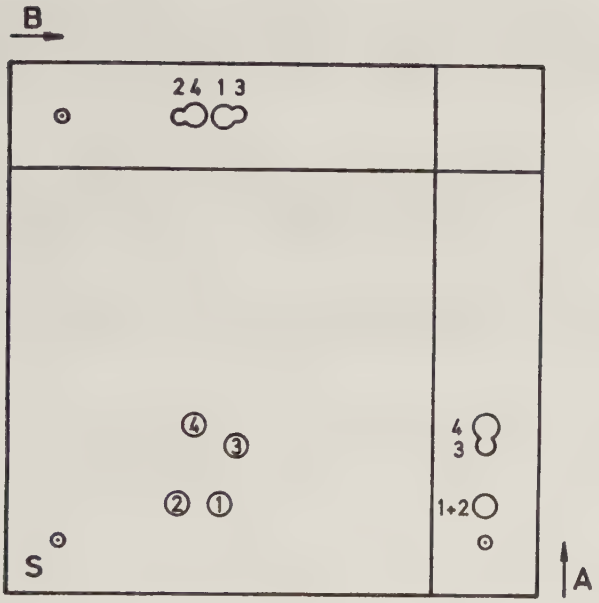


Abb. 9 Zweidimensionales Dünnschichtchromatogramm

Adsorbens: DC-Plastikfolie Kieselgel 6o F_{254} (Merck)
Schichtdicke o,2 mm

Laufmittel: A = 1. Laufrichtung
Chloroform-Methanol (8o + 2o) Ammoniakatmosphäre
B = 2. Laufrichtung
Methanol-Wasser-25 proz. Ammoniak (6o + 1o + 1o)

1 = H
2 = N^{α}-MeH
3 = N^{τ}-MeH
4 = N^{τ},N^{α}-Me_2H

Platte nach Auftrennung im 1. Laufmittel zunächst an der Luft und anschließend 15 Min. bei 70^{o} getrocknet wird. Anschließend wird mit dem 2. Laufmittel in der 2. Laufrichtung (Drehung der DC-Platte um 90^{o}) chromatographiert.

Die Detektion ist sowohl mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung als auch mit o,5 proz. wäßr. Echtblausalz B-Lösung möglich. Hiermit färben sich Histamin und N^{α}-Methylhistamin ocker, die N^{τ}-Methyl-Derivate gelb.

Mit den genannten Verfahren sind Trennung und Nachweis aller beschriebenen Histaminderivate möglich.

3.3 Pharmakologie der N^{α}-alkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistamine

3.3.1 H_1-agonistische Aktivität der N^{τ}-Methylhistamine am isolierten Ileum des Meerschweinchens

Während N^{α}-alkylsubstituierte N^{τ}-Methylhistamine in der Literatur nicht beschrieben sind, wurde das N^{α}-unsubstituierte N^{τ}-Methylhistamin mehrfach auf seine H_1-agonistische Wirksamkeit am Meerschweinchenileum untersucht. Dabei finden sich stets nur Angaben über die relative Wirksamkeit bezogen auf Histamin = 1oo %, während die relative intrinsic activity (α^E) von N^{τ}-Methylhistamin bisher nicht beschrieben ist.

LEE & JONES (1949) geben für N^{τ}-Methylhistamin eine relative H_1-Aktivität von o,6 % an. GANELLIN et al. (1973) fanden o,42 % während DURANT et al. (1976) etwa o,5 % nennen.

Aus diesen Werten ist ersichtlich, daß die N^{τ}-Methylierung mittels Histaminmethyltransferase eine Minderung der H_1-agonistischen Wirkung auf etwa o,5 % bedingt.

Tab. 3 kann entnommen werden, daß es sich bei den N^{τ}-Methylhistaminen durchweg um partielle Agonisten handelt, von denen N^{τ}-MeH und N^{τ},N^{α}-Me_2H noch eine relative intrinsic activity von 94 % bzw. 88 % besitzen. Mit zunehmender Kettenlänge an N^{α} nimmt die intrinsic activity deutlich ab und erreicht schon beim n-Propyl-Substituenten fast Null.

Von den beiden N^{α},N^{α}-dialkylsubstituierten N^{τ}-Methylhistaminen ist das dimethylierte Derivat ebenfalls ein partieller Agonist, während das Diethylderivat ohne H_1-agonistische Wirksamkeit ist.

Was die relative H_1-agonistische Aktivität anbetrifft, so wird für N^{τ}-Methylhistamin ein pD_2-Wert von 4,5o gefunden, was o,45 % relative Aktivität bezogen auf Histamin = 1oo % entspricht. Damit stimmt dieser Wert mit den von GANELLIN et al. (1973) angegebenen o,42 % sehr gut überein. Die H_1-agonistische Aktivität aller partiellen Agonisten lag unter 1 %.

	N^{τ}-MeH		N^{τ},N^{α}-Me_2H		N^{τ}-Me-N^{α}-Et-H		N^{τ}-Me-N^{α}-Pr-H		$N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-$Me_3H$		N^{τ}-Me-N^{α},N^{α}-Et_2-H	
n	α^E	pD_2	α^E	pD_2	α^E	pD_2	α^E	pD_2	α^E	pD_2	α^E	pD_2
1	o,88	4,64	o,93	4,66	o,23	3,87	o,o6	-	o,41	3,84	o	o
2	o,88	4,71	o,92	4,87	o,35	4,1o	o,o4	-	o,37	3,97	o	o
3	o,91	4,2o	o,79	4,65	o,23	4,17	o,o3	-	o,31	4,o9	o	o
4	o,86	4,31	o,87	4,62	o,35	3,92	o,o3	-	o,26	4,17	o	o
5	1,oo	4,34	o,88	4,72	o,2o	4,o2			o,29	3,86		
6	1,oo	4,69	o,92	4,6o	o,2o	3,82			o,28	4,o1		
7	1,oo	4,55	o,84	4,8o	o,27	3,82			o,25	3,84		
8	o,97	4,57	o,88	4,68	o,32	3,87			o,22	4,o7		
$\bar{x}$	o,94	4,5o	o,88	4,7o	o,27	3,95	o,o4	-	o,3o	3,98	-	-
S.D.	± o,o6	± o,19	± o,o5	± o,o9	± o,o6	± o,13	± o,o1	-	± o,o6	± o,13	-	-

Tab. 3 Meßergebnisse der intrinsic activity (α^E) und der Affinität (pD_2) der N^{τ}-Methylhistamine am isolierten Ileum des Meerschweinchens

n = Anzahl der Meßwerte
$\bar{x}$ = Mittelwert
S.D. = Standardabweichung

Für N^{α}-Methylhistamin ist in der Literatur eine relative H_1-Aktivität von 72 % (GANELLIN et al. 1973; DURANT et al. 1976) bzw. 81 % (LENNARTZ et al. 1978) angegeben. N^{α},N^{α}-Dimethylhistamin besitzt 44 % (GANELLIN et al.1973; DURANT et al. 1975; 1976) bzw. 19 % (HEPP et al. 1978) H_1-Aktivität.

Sollten N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H als Substrate der Histaminmethyltransferase in Betracht kommen (BARTH et al. 1973; 1975b; 1978; GUSTAFSSON & FORSHELL, 1964), würde die N^{τ}-Methylierung durch HMT in Analogie zu Histamin auch bei den N^{α}-alkylsubstituierten Histaminen mit einer weitgehenden Inaktivierung der H_1-agonistischen Wirkung verbunden sein.

3.3.2 H_2-agonistische Aktivität der N^{τ}-Methylhistamine am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens

N^{τ}-Methylhistamin wurde mehrfach auf seine H_2-agonistische Wirksamkeit untersucht. Auch hier finden sich nur Angaben über die relative Wirksamkeit, während die intrinsic activity bisher nicht beschrieben ist.

GROSSMAN et al. (1952) untersuchten N^{τ}-MeH auf eine stimulierende Wirkung der Magensaftsekretion des Hundes und fanden keinen Effekt. GANELLIN et al (1973) fanden am Meerschweinchen-Atrium eine relative H_2-Aktivität kleiner o,1 %, DURANT et al. (1976) eine Stimulation der Magensaftsekretion der Ratte von kleiner o,o1 % bezogen auf Histamin = 1oo %. LEE & JONES (1949) prüften die Wirkung von N^{τ}-MeH auf den Blutdruck der Katze und fanden o,o2 % verglichen mit Histamin, wobei zu beachten ist, daß dieser Effekt möglicherweise über beide Histaminrezeptoren vermittelt wird.

Aus diesen Werten kann ersehen werden, daß die N^{τ}-Methylierung mittels Histaminmethyltransferase auch eine starke Minderung der H_2-agonistischen Wirkung bedingt.

Aus Tab. 4 ist ersichtlich, daß von den untersuchten N^{τ}-Methylhistaminen nur N^{τ}-MeH und N^{τ},N^{α}-Me_2H eine H_2-agonistische Restaktivität besitzen, während alle anderen Verbindungen sich als völlig wirkungslos erwiesen. Die relative intrinsic activity von N^{τ}-MeH beträgt 18 %, von N^{τ},N^{α}-Me_2H

n	N^{τ}-MeH		N^{τ},N^{α}-Me_2H		N^{τ}-Me-N^{α}-Et-H		N^{τ}-Me-N^{α}-Pr-H		$N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-$Me_3$-H		N^{τ}-Me-N^{α},N^{α}-Et_2-H	
	α^E	pD_2	α^E	pD_2	α^E	pD_2	α^E	pD_2	α^E	pD_2	α^E	pD_2
1	0,30	-	0,10	-	0		0		0		0	
2	0,09	-	0,21	-	0		0		0		0	
3	0,24	-	0,20	-	0		0		0		0	
4	0,10	-	0,16	-	0		0		0		0	
$\bar{x}$	0,18	-	0,17	-	-		-		-		-	
S.D.	$\pm$ 0,10	-	$\pm$ 0,05	-	-		-		-		-	

Tab. 4 Meßergebnisse der intrinsic activity (α^E) und der Affinität (pD_2) der N^{τ}-Methylhistamine am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens

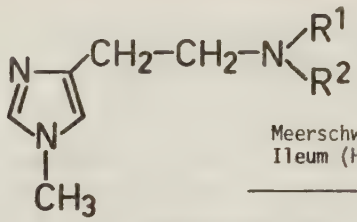
n = Anzahl der Meßwerte
$\bar{x}$ = Mittelwert
S.D. = Standardabweichung

17 % bezogen auf Histamin = 100 %

Die relative H_2-agonistische Aktivität liegt in beiden Fällen unter o,1 %, was für N^{τ}-MeH in Einklang mit dem Befund von GANELLIN et al. (1973) steht.

Unter dem Aspekt, daß N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H als Substrate der Histaminmethyltransferase in Betracht kommen (BARTH et al. 1973; 1975b; 1978; GUSTAFSSON & FORSHELL 1964), würde die N^{τ}-Methylierung durch HMT für Histamin und N^{α}-Methylhistamin eine weitgehende ($<$ o,1 %), für N^{α},N^{α}-Dimethylhistamin eine vollständige Inaktivierung der H_2-agonistischen Wirkung bedeuten.

In Tab. 5 sind die wichtigsten pharmakologischen Befunde nochmals zusammenfassend dargestellt:



R^1	R^2	Meerschweinchen Ileum (H_1) α^E	pD_2	Relat. Akt.(%)	Meerschweinchen Atrium (H_2) α^E	Relat. Akt.(%)
Histamin		1	6,85	1oo	1	1oo
H	H	o,94	4,5o	o,45	o,18	< o,1
H	CH_3	o,88	4,7o	o,71	o,17	< o,1
H	C_2H_5	o,27	3,95	o,13	o	o
H	C_3H_7	o,o4	-	< o,1	o	o
CH_3	CH_3	o,3o	3,98	o,14	o	o
C_2H_5	C_2H_5	o	-	o	o	o

Tab. 5 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchung der N^{τ}-Methylhistamine

Wurden die Mittelwerte von N^{τ}-Methylhistamin sowie der weiteren potentiellen Produkte der HMT wie N^{τ},N^{α}-Dimethylhistamin als auch $N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-Trimethylhistamin mit den als Substrate in Betracht kommenden nicht kernmethylierten Histaminen im t-Test für gepaarte Daten verglichen, so ergab sich infolge des starken Wirkungsverlustes stets ein Signifikanz-Niveau von $P < o,oo1$.

4. Diskussion

4.1 Universalität der Darstellung N^{τ},N^{α}-bisalkylsubstituierter Histamine

Die Stoffklasse der N^{τ}-methylierten Histamine ist von der chemisch-synthetischen Seite praktisch kaum bearbeitet. Dies mag einerseits daran liegen, daß bereits die Stammverbindung N^{τ}-Methylhistamin selbst nur noch sehr geringe agonistische Aktivität besitzt, andererseits auch daran, daß geeignete Synthesen zur präparativen Erschließung dieser Verbindungsklasse, die eine breite Variation der Substituenten am Molekül erlauben, bisher kaum zur Verfügung standen. Die direkte Kernalkylierung führt in der Regel zu Isomerengemischen aus 1,4- und 1,5-disubstituierten Imidazolen.

Der Befund, daß die Weidenhagen-Synthese, die bisher ausschließlich zur Darstellung N-unsubstituierter Imidazole eingesetzt wurde, vorteilhaft auch zur Synthese N-substituierter Imidazole verwendet werden kann (STOECK & SCHUNACK, 1976), ermöglichte es, diese Stoffklasse umfassend zugänglich zu machen. Der besondere Vorteil liegt einerseits in der Möglichkeit, die N-substituierten Imidazole durch Chloroformextraktion direkt zu isolieren, so daß die präparativ aufwendige Entkupferung mit Schwefelwasserstoff entfällt, zum anderen in der Tatsache, daß die gewünschten 1,4-Isomere weit überwiegend entstehen, so daß die Isolierung in der Regel keine Schwierigkeiten bereitet.

Da der Imidazolringschluß aus 1,2-Diketon, Aldehyd, primärem Amin und Ammoniak erfolgt (vgl. Abb. 4), können die Substituenten am N-1 (über das primäre Amin), am C-2 (über den Aldehyd) sowie am C-4 und/oder C-5 (über das 1,2-Diketon bzw. das α-Hydroxyketon) variabel eingebaut werden. Damit steht eine Synthese zur Verfügung, die,über die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen hinaus, eine breite Variation bei der Darstellung analoger Substanzen erlaubt.

4.2 Bedeutung der dünnschichtchromatographischen Trennung der Histaminderivate für die biochemische Forschung

Neben dem gesicherten Vorkommen von Histamin und N^{τ}-Methylhistamin in der Magenschleimhaut ist das Vorkommen von N^{α}-Methylhistamin und

N^{α},N^{α}-Dimethyl-histamin in der Mucosa des Magens verschiedener Säugerspezies strittig, ein eventuelles Vorkommen der N^{τ}-Methyl-derivate dieser seitenkettenmethylierten Histamine bisher nicht untersucht. Für künftige Arbeiten zur Abklärung dieser Fragen ist daher eine eindeutige chromatographische Trennung der Verbindungen unumgänglich.

In bisherigen Untersuchungen litten die Ergebnisse häufig daran, daß analytische Befunde nicht zweifelsfrei zugeordnet werden konnten. So untersuchten NAVERT et al. (1969a) den Metabolismus von ^{14}C-Histamin ohne zwischen N^{τ}-MeH und N^{α}-MeH unterscheiden zu können. Dimethylierte Histamine wurden in die Untersuchungen überhaupt nicht einbezogen. KOVACS & HEISLER (1970) konnten ein seitenkettenmethyliertes Histamin in der Magenschleimhaut von mit Cortison vorbehandelten Meerschweinchen nachweisen, ohne zwischen N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H differenzieren zu können. Schließlich verwendeten CODE et al. (1976) bei der Untersuchung des Histaminmetabolismus ein Trennverfahren, das ebenfalls keine eindeutigen Zuordnungen erlaubt.

Mit den in 3.2 angegebenen Trennverfahren ist sowohl eine klare Trennung der N^{τ}-methylierten Histamine untereinander als auch eine Trennung der N^{τ}-methylierten Histamine von den N^{α}-methylierten Histaminen möglich.

Aufgrund der nunmehr vorhandenen N^{τ}-methylierten Histamine als auch eindeutiger dünnschichtchromatographischer Trennverfahren sollte in Zukunft bei biochemischen Untersuchungen eine zweifelsfreie Zuordnung möglich sein, so daß damit die Bedeutung der N^{τ}-bzw. N^{α}-methylierten Histamine genauer erforschbar wird.

4.3 Bedeutung der Histaminmethyltransferase für die Inaktivierung der N^{α}-alkylsubstituierten Histamine

Die Histaminmethyltransferase ist in der Magenschleimhaut zahlreicher Säugetiere nachgewiesen (vgl. 1.2). Die hohen Aktivitäten der HMT in der Fundus- und Corpus-Schleimhaut passen zu der Hypothese, daß Histamin ein physiologischer Chemostimulator ist (BARTH, 1974). Nach Injektion von ^{14}C-Histamin wurden im Hund relativ große Mengen ^{14}C-N^{τ}-Methylhistamin und ^{14}C-N^{τ}-Methylimidazolessigsäure in der Magenschleimhaut gefunden (DOMBRO et al. 1969). WHITE (1966) konnte

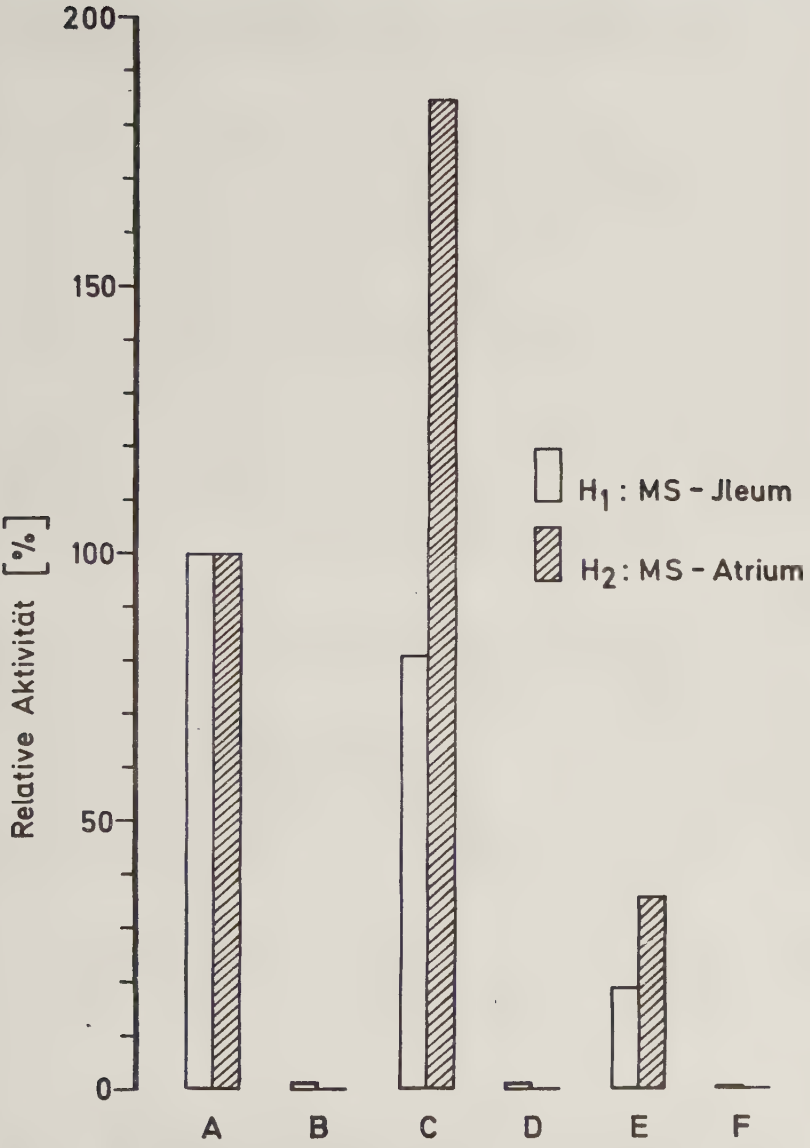


Abb. 1o Vergleichende Darstellung der H_1- und H_2-agonistischen Aktivität folgender Substanzen

A = H
B = N^{τ}-MeH
C = N^{α}-MeH
D = N^{τ},N^{α}-Me_2H
E = N^{α},N^{α}-Me_2H
F = $N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-$Me_3H$

(C nach LENNARTZ et al. 1978; E nach HEPP et al. 1978)

relativ viel endogenes N^{τ}-Methylhistamin im Magen der Katze nachweisen. Von daher ist die HMT sehr wahrscheinlich das Enzym, das nicht nur in vitro, sondern auch in vivo das Histamin der Magenschleimhaut inaktiviert (BARTH, 1974).

N^{α}-Methylhistamin stimuliert nach ALPHIN & LIN (196o) die Magensaftsekretion des Hundes 2,5 bis 3 mal stärker als Histamin. Für die Ratte fanden ASH & SCHILD (1966) eine Stimulation um 51 %, DURANT et al. (1976) eine Stimulation um 74 % bezogen auf Histamin = 1oo %. Den gleichen Wert geben GANELLIN et al. (1973) auch für das Meerschweinchenatrium an, wogegen LENNARTZ et al. (1978) eindeutig zeigen konnten, daß N^{α}-Methylhistamin 185 % relative H_2-agonistische Aktivität am Meerschweinchenvorhof besitzt und damit etwa doppelt so stark wirksam ist wie Histamin.

N^{α},N^{α}-Dimethylhistamin stimuliert nach ALPHIN & LIN (196o) die Magensaftsekretion des Hundes 2-3 mal stärker als Histamin. Dagegen fanden DURANT et al. (1975; 1976) für die Ratte nur eine 19 %ige Stimulation der Magensaftsekretion. Am Vorhof des Meerschweinchens beträgt die H_2-agonistische Aktivität nach GANELLIN et al. (1973) 51 %, während HEPP et al. (1978) 35 % fanden.

Die Beobachtung, daß N^{α}-Methylhistamin und N^{α},N^{α}-Dimethylhistamin einerseits die Magensaftsekretion stimulieren, daß beide die HMT aus Magenschleimhaut hemmen und aktivieren (BARTH et al. 1973; BARTH, 1974) sowie andererseits im Magensaft und in der Magenschleimhaut des Hundes nachgewiesen werden konnten (NAVERT et al. 1969), rechtfertigen nach BARTH et al. (1973) die Annahme, daß diese Substanzen bei der Magensaftsekretion eine regulierende Funktion entweder durch direkte Wirkung auf die säureproduzierenden Parietalzellen oder über die HMT haben könnten.

Nach BARTH et al. (1973; 1975b; 1978) kommen N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H als Substrate der HMT in Betracht. Als mögliche Produkte der enzymatischen Methylierung sind nach BARTH et al. (1973; 1978) N^{τ},N^{α}-Me_2H (aus N^{α}-MeH) und $N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-$Me_3H$ (aus N^{α},N^{α}-Me_2H) zu nennen.

Da N^{α}-MeH zumindest am Meerschweinchenvorhof stärker H_2-agonistisch wirksam ist als Histamin (LENNARTZ et al. 1978), und auch die N^{α},N^{α}-Dimethylierung noch zu einer Substanz mit deutlicher H_2-agonistischer Wirksamkeit führt (vgl. Abb. 1o), könnte der N^{τ}-Methylierung mittels HMT auch im Falle der N^{α}-methylierten Histamine eine entscheidende Bedeutung für die Inaktivierung dieser potentiellen Magensaftstimulantien zukommen. Der Umfang dieser Inaktivierung ist aus Abb. 1o ersichtlich.

4.4 Modell für das "stimulus-secretion-coupling" an der Belegzelle des Magens und für die Rolle der methylierten Histamine

Die Säuresekretion aus den Parietalzellen des Magens ist durch 3 Substanzgruppen stimulierbar:

1. durch Histamin und seitenkettenmethylierte Histamine (LIN et al. 1962; CODE et al. 1971);
2. durch Acetylcholin aus den Nervenendigungen des Nervus vagus und denen der autonomen Plexus und
3. durch die verschiedenen Gastrine, die Polypeptide verschiedener Kettenlänge mit dem C-terminalen Tetrapeptid Trp-Met-Asp-Phe-NH_2 darstellen.

Über den Mechanismus dieser Stimulierungen gibt es verschiedene Hypothesen, die z.T. heftig diskutiert werden. Eine zusammenfassende Darstellung ist in Abb. 11 wiedergegeben.

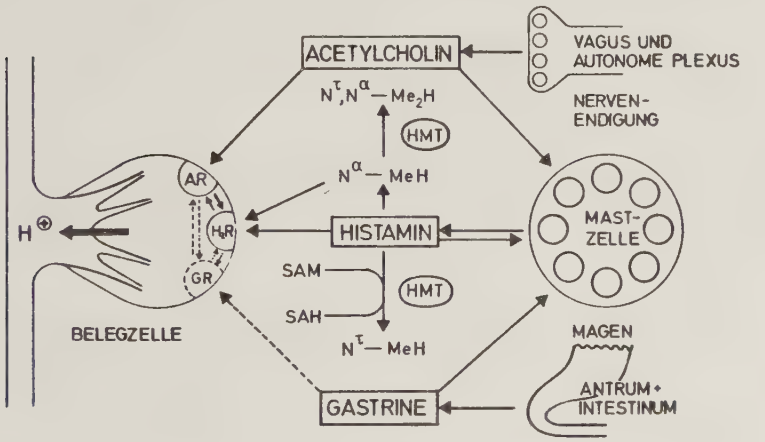


Abb. 11 Modell für das "stimulus-secretion-coupling" an der Belegzelle des Magens und für die Rolle von methylierten Histaminen in diesem System (variiert nach BARTH, 1974 sowie LORENZ et al. 1976)

AR = Acetylcholinrezeptor
H_2R = Histamin-H_2-Rezeptor
GR = Gastrinrezeptor
--- = fragliche Zusammenhänge

Danach enthält die Parietalzelle möglicherweise drei Rezeptoren, die sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber dem spezifischen Stimulus gegenseitig so beeinflussen, daß durch Sensibilisierung dieselbe Konzentration eines Agonisten in Gegenwart der anderen Agonisten zu einem erheblich stärkeren Effekt führt (GROSSMAN & KONTUREK, 1973).

Acetylcholin und die Gastrine liberieren Histamin aus den Mastzellen, in denen es gespeichert vorkommt. Das freigesetzte Histamin stimuliert die Belegzelle als finaler Chemostimulator (CODE, 1956; LORENZ & PFLEGER, 1968) durch Angriff am H_2-Rezeptor.

Nach BLACK et al. (1972; 1973) kann auch Acetylcholin über einen eigenen Rezeptor direkt auf die Belegzelle einwirken. Ob auch die Gastrine über eigene Rezeptoren verfügen, kann mangels spezifischer Gastrinantagonisten derzeit nicht entschieden werden.

Die N^{α}-seitenkettenmethylierten Histamine können als Substanzen mit H_2-agonistischer Aktivität den H_2-Rezeptor wie Histamin direkt stimulieren (CODE et al. 1971; LIN et al. 1962) und durch Aktivierung der HMT die Konzentration des freien Histamins an der Belegzelle regulieren, wobei als Gegenspieler SAH und N^{τ}-MeH in Betracht kommen (BARTH et al. 1973; BARTH, 1974).

Der Histaminmethyltransferase könnte in Form der N^{τ}-Methylierung neben der Inaktivierung des Histamins auch eine entscheidende Rolle bei der Inaktivierung des N^{α}-Methylhistamins (und des N^{α},N^{α}-Dimethylhistamins) zukommen.

Die molekularbiologischen Prozesse, die mittels cycl. 3',5'-AMP und Calcium innerhalb der Belegzelle ablaufen (DOUSA & CODE, 1973), werden durch diese Modellvorstellungen, die sich an der Zellaußenseite abspielen, nicht tangiert.

5. Zusammenfassung

Bei der Inaktivierung von N^{α}-Methylhistamin und N^{α},N^{α}-Dimethylhistamin durch Histaminmethyltransferase sind als potentielle Produkte die entsprechenden N^{τ}-methylierten Derivate zu erwarten. Es sollten deshalb N^{α}-alkylsubstituierte N^{τ}-Methylhistamine dargestellt, dünnschichtchromatographisch getrennt sowie auf ihre H_1- und H_2-agonistische Aktivität untersucht werden:

1. Für die Synthese der Stoffklasse der N^{τ}-Methylhistamine erwies sich 4-(2-Methoxyethyl)-1-methyl-imidazol als bestgeeignete zentrale Zwischensubstanz, die durch variierte Weidenhagensynthese aus Formaldehyd, Methylamin, Ammoniak und 1-Hydroxy-4-methoxy-2-butanon, das seinerseits aus 1,4-Dihydroxy-butin gut zugänglich ist, in Gegenwart von Kupfer(II)-acetat mit guter Ausbeute erhalten werden kann. Etherspaltung mit Jodwasserstoff, Umsetzung mit Thionylchlorid und Reaktion mit dem entsprechenden Amin bei 13o - 14o° und 6 - 1o bar ergibt die gewünschten N^{τ}-Methylhistamine, von denen N^{τ},N^{α}-Dimethyl-histamin, N^{τ}-Methyl-N^{α}-ethylhistamin, N^{τ}-Methyl-N^{α}-propyl-histamin, $N^{\tau},N^{\alpha},N^{\alpha}$-Trimethylhistamin sowie N^{τ}-Methyl-N^{α},N^{α}-diethylhistamin neu dargestellt wurden.

2. Zur Bestimmung der Reinheit sowie zur Unterscheidung der N^{α}-und N^{τ}-substituierten Histamine wurden dünnschichtchromatographische Verfahren durchgeführt, die eine eindeutige Trennung der Substanzen erlauben, was etwa für den Nachweis in biologischem Material und die Beurteilung der physiologischen Bedeutung dieser Stoffe von erheblichem Interesse ist.

3. Die synthetisierten N^{α}-substituierten N^{τ}-Methylhistamine wurden am isolierten Ileum des Meerschweinchens auf ihre H_1-agonistische sowie am isolierten spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens auf H_2-agonistische Aktivität untersucht. Dabei erwiesen sich die N^{τ}-Methylhistamine am H_1-Rezeptor als partielle Agonisten, deren relative Aktivität bezogen auf Histamin = 1oo % unter 1 % liegt. Am H_2-Rezeptor besitzen nur N^{τ}-MeH und N^{τ},N^{α}-Me_2H eine geringe intrinsic activity bei einer relativen H_2-agonistischen Aktivität, die unter o,1 % liegt. Die anderen N^{τ}-Methylhistamine sind am H_2-Rezeptor wirkungslos.

Daraus folgt, daß, falls N^{α}-MeH und N^{α},N^{α}-Me_2H eine physiologische Bedeutung zukommen sollte, und diese Substanzen ebenfalls durch HMT N^{τ}-methyliert werden, mit dieser Kernmethylierung in Analogie zu Histamin gleichermaßen eine starke Inaktivierung der H_1- und H_2-agonistischen Aktivität verbunden ist.

4. Die Stellung der methylierten Histamine in dem komplexen System der die Parietalzellen stimulierenden Substanzen wird an einem Modell nach BARTH (1974) und LORENZ et al. (1976) diskutiert.

6. Literaturverzeichnis

ALPHIN, R.S. & LIN, T.M. (196o)
Effect of histamine metabolites and histaminase inhibitor on gastric secretion in dogs.
Fed. Proc. 19, 192

AMURE, B.O. & GINSBURG, M. (1964)
Effects of chlorpromazine and bromo lysergic acid diethylamide on gastric secretion of acid induced by histamine in rats.
Br. J. Pharmacol. 22, 52o - 526

AMURE, B.O. & GINSBURG, M. (1964a)
Inhibition of histamine catabolism and the action of gastrin in the rat.
Br. J. Pharmacol. 23, 476 - 485

ARIËNS, E.J. & SIMONIS, A.M. (1964)
Drug receptor interaction: Interaction of one or more drugs with one receptor system.
in: "Molecular Pharmacology" (ed. A.J. Ariëns) Academic Press, New York, vol I, 119-286

ARIËNS, E.J. (1966)
Eine Molekulargrundlage für die Wirkung von Pharmaka. 1. Rezeptor-Theorie und Struktur-Wirkungs-Beziehungen.
Arzneim.-Forsch. 16, 1376-1393

ASH, A.S.F. & SCHILD, H.O. (1966)
Receptors mediating some actions of histamine.
Br. J. Pharmacol. Chemother. 27, 427 - 439

AURES, D.; DAVIDSON, W.B. & HÅKANSON, R. (1969)
Histidine decarboxylase in gastric mucosa of various mammals.
Eur. J. Pharmacol. 8, 1oo - 1o7

AXELROD, J. & VESELL, E.S. (197o)
Heterogeneity of N- and O-methyltransferase.
Mol. Pharmacol. 6, 78 - 84

BARTH, H.; LORENZ, W.; GOECKE, K.; HERRMANN, K.; SEIDEL, W. & TROIDL, H. (1972)
Histamine methyltransferase in man, dog and pig: distribution, purification and properties.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 274, Suppl. R. 14

BARTH, H.; TROIDL, H.; GOECKE, K.; HERRMANN, K.; SEIDEL, W. & LORENZ, W. (1972 a)
Histamine methyltransferase: distribution, purification and inhibition in vitro and in vivo.
J. Pharmacol. (Paris) 3, 521

BARTH, H.; LORENZ, W. & NIEMEYER, I. (1973)
Inhibition and activation of histamine methyltransferase by methylated histamines.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 354, 1o21 - 1o26

BARTH, H. (1974)
Histaminmethyltransferase in der Magenschleimhaut des Menschen und verschiedener Säugetiere: Anreicherung, Eigenschaften, Wirkungsmechanismen und Beeinflußbarkeit durch Histamin-Rezeptor-antagonisten. Ein Beitrag zur Diskussion des Histamins als einem physiologischen Chemostimulator der Magensaftsekretion.
Dissertation, Universität München.

BARTH, H.; NABER, K.; NIEMEYER, I.; BICHLER, K.H. & LORENZ, W. (1974)
Histamine concentration and histamine methyltransferase activity of rabbit kidney during experimental hydronephrosis.
Br. J. Surg. 61, 918

BARTH, H.; NIEMEYER, I. & LORENZ, W. (1974a)
Speculations about the binding sites of S-adenosyl-L-homocysteine and some of its synthetic analogues to histamine methyltransferase.
Agents Actions 4, 186 - 188

BARTH, H.; LORENZ, W. & TROIDL, H. (1975)
Effect of amodiaquine on gastric histamine methyltransferase and on histamine stimulated gastric secretion.
Br. J. Pharmacol. 55, 321 - 327

BARTH, H.; NABER, K.; BARTEL, K.E.; NIEMEYER, I. & LORENZ, W. (1975a)
Induction of histamine methyltransferase during experimental hydronephrosis: A mechanism of adaptation for histamine homeostasis in rabbit kidney.
Agents Actions 5, 442 - 443

BARTH, H.; LORENZ, W. & NIEMEYER, I. (1975b)
Properties and reaction mechanism of gastric histamine methyltransferase.
Abstracts 6th Intern. Congr. Pharmacol. Helsinki, 96

BARTH, H.; TROIDL, H.; LORENZ, W.; ROHDE, H. & GLASS, R. (1977)
Histamine and peptic ulcer disease: histamine methyltransferase activity in gastric mucosa of control subjects and duodenal ulcer patients before and after surgical treatment.
Agents Actions 7, 75 - 79

BARTH, H.; CROMBACH, M.; SCHUNACK, W. & LORENZ, W. (1978)
Evidence for a less high acceptor substrate specificity of gastric histamine methyltransferase: Methylation of imidazole compounds.
Biochem. Pharmacol. (in Vorbereitung)

BERGMARK, J.; GRANERUS, G.; HENNINGSSON, S.; LUNDELL, L. & ROSENGREN, E. (1976)
Histamine metabolism of the guinea-pig gastric mucosa.
J. Physiol. 257, 419 - 431

BLACK, J.W.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, C.J.; GANELLIN, C.R. & PARSONS, E.M. (1972)
Definition and antagonism of histamine H_2-receptors.
Nature 236, 385 - 39o

BLACK, J.W. (1973)
Speculation about the nature of the antagonism between metiamide and pentagastrin.
In: "International Symposium on Histamine H_2-Receptor Antagonists" (Herausgeber C.J. Wood & M.A. Simkins) 219 - 221
Deltakos Ltd., London

BLACK, J.W.; DUNCAN, W.A.M.; EMMET, J.C.; GANELLIN, C.R.; PARSONS, E.M. & WYLLIE, J.H. (1973)
Metiamide- an orally active histamine H_2-receptor antagonist.
Agents Actions 3, 133 - 137

BRIMBLECOMBE, R.W.; DUNCAN, W.A.M.; DURANT, G.J.; EMMET, J.C.; GANELLIN, C.R. & PARSONS, M.E. (1975)
Cimetidine - a non thiourea H_2-receptor antagonist.
J. Int. Med. Res. 3, 86 - 92

BROWN, D.D.; TOMCHICK, R. & AXELROD, J. (1959)
The distribution and properties of a histamine-methylating enzyme.
J. Biol. Chem. 234, 2948 - 295o

BROWN, D.D.; AXELROD, J. & TOMCHICK, R. (1959a)
Enzymatic N-methylation of histamine.
Nature 183, 68o

BUNCE, K.T. & LAKE, H.J. (1975)
The in vivo metabolism of (^{14}C)histamine during pentagastrin stimulated acid secretion in the cat.
J. Physiol. 252, 75 - 76

CODE, C.F. (1956)
Histamine and gastric secretion.
In: "Ciba foundation symposium on histamine".
(Herausgeber G.E.W. Wolstenholme & C.M. O`Connor)
J. & A. Churchill, London, 189 - 219

CODE, C.F.; MAŚLIŃSKI, S.M.; MOSSINI, F. & NAVERT, H. (1971)
Methylhistamines and gastric secretion.
J. Physiol. 217, 557 - 571

CODE, C.F.; GREEN, W.E.R.; RITCHIE, H.D.; SCHLEGEL, J.F. &
KENNEDY, J.C. (1972)
Gastric metabolism of histamine.
Gut 13, 843 - 844

CODE, C.F. (1973)
Methylation of histamine and its possible role in the control of
gastric secretion. in "International Symposium on Histamine
H_2-Receptor Antagonists", (Eds.: C.J. Woods and M.A. Simkins)
Deltakos Ltd., London, 313 - 318

CODE, C.F.; GREEN, W.E.R.; KENNEDY, J.C.; RITCHIE, H.D. &
SCHLEGEL, J.F. (1976)
Metabolism of histamine in secreting intact and isolated canine
stomach.
Am. J. Physiol. 23o, 219 - 227

COOKE, A.R. (197o)
Potentiation of acid output in man by a distention stimulus.
Gastroenterology 58, 633 - 637

DENCKER, H.; KAHLSON, G.; KOCKUM, I.; NARYD, C. & ROSENGREN, E. (1973)
Histamine metabolism in human gastric mucosa.
Clin. Sci. Mol. Med. 45, 225 - 231

DINBAR, A. & GROSSMAN, M.I. (1972)
Interaction of stimulations of acid secretion in cat.
Gastroenterology 62, 242 - 246

DOMBRO, R.; HUANG, M.; DITTBRENNER, M. & RAPINS, H. (1969)
Metabolic pathway of histamine in canine gastric mucosa in relation to acid secretion.
Am. J. Physiol. 216, 988 - 994

DOUSA, T.P. & CODE, C.F. (1973)
Stimulation of cyclic AMP formation in guinea pig gastric mucosa by histamine and N^{α}-methylhistamine and their blockade by metiamide.
in: "International Symposium on Histamine H_2-Receptor Antagonists" (Ed. C.J. Wood & M.A. Simkins), Deltakos Ltd., London, 319 - 330

DREFAHL, G. & HERMA, H. (1960)
Stilbenyl-imidazole.
Chem. Ber. 93, 486 - 492

DURANT, G.J.; EMMETT, J.C.; GANELLIN, C.R., ROE, A.M. & SLATER, R.A. (1976)
Potential histamine H_2-receptor antagonists. 3. Methylhistamines.
J. Med. Chem. 19, 923 - 928

DURANT, G.J.; GANELLIN, C.R. & PARSONS, M.E. (1975)
Chemical differentiation of histamine H_1- and H_2-receptor agonists.
J. Med. Chem. 18, 905 - 909

DU VIGNEAUD, V.; RACHELE, J.R. & WHITE, A.M. (1956)
A crucial test of transmethylation in vivo by intramolecular isotopic labelling.
J. Am. Chem. Soc. 78, 5131 - 5132

DZIURON, P. & SCHUNACK, W. (1973)
Eine neue Synthese von Imidazolderivaten.
Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 347 - 350

DZIURON, P. & SCHUNACK, W. (1974)
Imidazol-4-carbinole aus Iminoestern und Dihydroxyaceton.
Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 470 - 473

ERSPAMER, V.; VITALI, T.; ROSEGHINI, M. & CEI, J.M. (1963)
Occurrence of new imidazolalkylamines. Spinaceamine and 6-methylspinaceamine in skin extracts of leptodactylus pentadactylus labyrinthicus.
Experientia 19, 346 - 347

ERSPAMER, V.; VITALI, T.; ROSEGHINI, M. & CEI, J.M. (1964)
The identification of new histamine derivatives in the skin of leptodactylus.
Arch. Biochem. Biophys. 105, 620 - 629

FEMPPEL, J.; MÄSLINSKY, S. & SEWING, K.-F. (1976)
Der Einfluß von Histamin-H_2-Rezeptor-Blockern auf die Biosynthese und den Abbau von Histamin in der Magenschleimhaut.
Z. Gastroenterol. 14, 252

FIELDING, L.P.; CURWAIN, B.P.; RUSSELL, R.C.G. & BLOOM, S. (1975)
Evidence for separate actions of an adrenergic β_2-stimulant and a histamine-H_2-blocker on the oxyntic and gastrin cells.
Br. J. Surg. 62, 157

GANELLIN, C.R.; PORT, G.N.J. & RICHARDS, W.G. (1973)
Conformation of histamine derivatives. 2. Molecular orbital calculations of preferred conformations in relation to dual receptor activity.
J. Med. Chem. 16, 616 - 620

GREGORY, R.A. (1958)
Gastric secretory responses after portal venous ligation.
J. Physiol. (London) 144, 123 - 137

GROSSMAN, M.I. (1967)
Neural and humoral stimulation of gastric secretion of acid.
In: Handbook of physiology, sect. 6: Alimentary canal
(ed. C.F. Code), Baltimore, Williams & Wilkins Co., p. 835-863

GROSSMAN, M.I.; ROBERTSON, C. & ROSIERE, C.E. (1952)
The effect of some compounds related to histamine on gastric
acid secretion.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1o4, 277 - 283

GROSSMAN, M.I. & KONTUREK, S.J. (1973)
Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, a histamine
antagonist acting on H_2-receptors.
In: "International Symposium on Histamine H_2-Receptor Antagonists"
(Herausgeber C.J. Wood & M.A. Simkins),
Deltakos Ltd., London, 297 - 3o4

GUSTAFSSON, A. & FORSHELL, G.P. (1964)
Studies on the enzymic methylation of histamine.
Acta Chem. Scand. 18, 2o69 - 2o76

HÅKANSON, R. & LIEDBERG, G. (1971)
Evidence against histamine as final chemostimulator of gastric acid
secretion.
Am. J. Physiol. 221, 641 - 643

HEPP, M.; DZIURON, P. & SCHUNACK, W. (1978)
H_1- und H_2-agonistische Aktivität histaminartig wirksamer Substanzen.
Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. (in Vorbereitung)

JOHNSON, L.R. (1971)
Control of gastric secretion: No room for histamine.
Gastroenterology 61, 1o6 - 1o8

JOHNSON, L.R.; JONES, R.S.; AURES, D. & HÅKANSON, R. (1969)
Effect of antrectomy on gastric histidine decarboxylase activity in the rat.
Am. J. Physiol. 216, 1051

JOHNSON, L.R. & GROSSMAN, M.I. (1969)
Potentiation of gastric acid response in the dog.
Gastroenterology 56, 687 - 692

KAHLSON, G.; ROSENGREN, E.; SVAHN, D. & THUNBERG, R. (1964)
Mobilization and formation of histamine in the gastric mucosa as related to acid secretion.
J. Physiol. (London) 174, 400 - 416

KAHLSON, G. & ROSENGREN, E. (1971)
Biogenesis and physiology of histamine.
E. Arnold, London, p. 95 - 162

KAPELLER-ADLER, R. & IGGO, B. (1957)
Histamine and its derivatives in human urine.
Biochim. Biophys. Acta 25, 394 - 402

KIM, K.S.; BACKUS, B.; HARRIS, H. & ROURKE, P. (1969)
Distribution of diamine oxidase and imidazole-N-methyl-transferase along the gastrointestinal tract.
Comp. Biochem. Physiol. 31, 137 - 145

KONTUREK, S.J. & OLESKY, J. (1967)
Potentiation between pentapeptid (ICI 50123) and histamine in the stimulation of gastric secretion in man.
Gastroenterology 53, 912 - 917

KOVACS, E.M. & HEISLER, S. (1970)
Detection and possible role of a chain methylated histamine metabolite(s) in guinea-pig stomach.
Eur. J. Pharmacol. 11, 349 - 360

KUSCHE, J.; LORENZ, W.; HAHN, H. & WERLE, E. (1969)
Occurence and properties of diamine oxydase in salivary glands and gastric mucosa of man and other mammals.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 264, 265 - 266

LEE, H.M. & JONES, R.G. (1949)
The histamine activity of some ß-aminoethyl heterocyclic nitrogen compounds.
J. Pharmacol. 95, 71 - 78

LENNARTZ, H.-G.; HEPP, M. & SCHUNACK, W. (1978)
Synthese und Wirkung 5-alkylsubstituierter Histamine und N^{α}-Methylhistamine.
Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. (im Druck)

LIN, T.M.; ALPHIN, R.S.; HENDERSON, F.G.; BENSLEY, D.N. & CHEN, K.K. (1962)
The role of histamine in gastric hydrochloric acid secretion
Ann. N.Y. Acad. Sci. 99, 3o - 44

LINDAHL, K.M. (196o)
The histamine methylating enzyme system in liver.
Acta Physiol. Scand. 49, 114 - 138

LINDBERG, S.; LINDELL, S.E. & WERTLING, H. (1963)
Formation and inactivation of histamine by human foetal tissues in vitro.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 42, Suppl. 1, 49 - 58

LORENZ, W. & PFLEGER, K. (1968)
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen.
Klin. Wschr. 46, 57 - 71

LORENZ, W.; KUSCHE, J.; HAHN, H. & WERLE, E. (1968)
Activity of diamine oxydase urease and histidine ammonia-lyase by enzymatic assay of ammonia.
Z. Anal. Chem. 243, 259 - 263.

LORENZ, W.; HALBACH, S.; GERANT, M. & WERLE, E. (1969)
Specific histidine decarboxylase in the gastric mucosa of man and other mammals. Determination, location and property.
Biochem. Pharmacol. 18, 2625 - 2637

LORENZ, W.; BENESCH, L.; BARTH, H.; MATEJKA, E.; MEYER, R.; KUSCHE, J.; HUTZEL, M. & WERLE, E. (197o)
Fluorometric assay of histamine in tissues and body fluids: choice of the purification procedure and identification in the nanogram range.
Z. Anal. Chem. 252, 94 - 98

LORENZ, W.; BARTH, H. & WERLE, E. (197oa)
Histamine and histamine methyltransferase in the gastric mucosa of man, pig, dog and cow.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 267, 421 - 432

LORENZ, W.; KUSCHE, J. & WERLE, E. (197ob)
Diaminoxydase
In: Methoden der enzymatischen Analyse, 2. Aufl., Bd. I, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 63o - 635

LORENZ, W.; BARTH, H.; FEIFEL, G. & WERLE, E. (197oc)
Histamine methyltransferase in salvary glands and gastric mucosa of man, dog, pig and cow.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. 266, 396

LORENZ, W.; REIMANN, H.J.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; MEYER, R.; DOENICKE, A. & HUTZEL, M. (1972)
A sensitive und specific method for the determination of histamine in human whole blood and plasma.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 353, 911 - 92o

LORENZ, W.; BARTH, H.; KUSCHE, J.; TROIDL, H.; ROHDE, H.; SCHMAL, A.; STENNER, W.; NUSIME, G.; HÄFNER, G.; GLASS, R. & FRIEDRICH, A. (1975)
A critical view concerning metabolism and physiological function of histamine in the gastric mucosa.
Materia Medica Polona 9, 155 - 161

LORENZ, W.; TROIDL, H.; BARTH, H.; ROHDE, H.; SCHULZ, S.; BECKER, H.; DORMANN, P.; SCHMAL, A.; KUSCHE, J. & MEYER, R. (1976)
Stimulus-secretion coupling in the human and canine stomach: role of histamine.
In: "Stimulus-secretion coupling in the gastrointestinal tract" (ed. R. M. Case & H. Goebell), MTP-press Ltd., Lancaster, England, p. 177

MASLINSKI, S.; FEMPPEL, J. & SEWING, K.-F. (1976)
The effect of histamine H_2-receptor blockade on biosynthesis and degradation of histamine in the gastric mucosa.
Acta Hepato Gastroenterol. 23, 76 - 77

MUDD, S.H. & CANTONI, C.L. (1964)
Biological transmethylation, methyl-group neogenesis and other "one-carbon" metabolic reactions dependent upon tetrahydrofolic acid.
Compr. Biochemistry 15, 1 - 47

NAVERT, H.; FLOCK, E.V.; TYCE, G.M. & CODE, C.F. (1969)
N-Methylation of histamine during gastric secretion.
Physiologist 12, 313

NAVERT, H.; FLOCK, E.V.; TYCE, G.M. & CODE, C.F. (1969a)
Metabolism of exogenous histamine-^{14}C during gastric secretion in dogs.
Am.J. Physiol. 217, 1823 - 1829

O'LEARY, W.M. (1965)
Transmethylation in the biosynthesis of cyclopropane fatty acids.
In: Transmethylation and methionine biosynthesis (Eds. Shapiro & Schlenk) Chicago Press, Chicago and London, pp. 94 - 1o6

POPIELSKI, L. (192o)
ß-Imidazolyläthylamin und die Organextrakte
I.Teil: ß-Imidazolyläthylamin als mächtiger Erreger der Magendrüsen.
II.Teil: Einfluß der Säuren auf die die Magensekretion erregende Wirkung der Organextrakte.
Plüger's Arch. Ges. Physiol. 178, 214 - 259

VAN ROSSUM, J.M. (1963)
Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 - 33o

SATTLER, H.-J.; STOECK, V. & SCHUNACK, W. (1975)
^{13}C-NMR spektroskopische Zuordnung 1,4- und 1,5-substituierter Imidazole.
Arch. Pharm. (Weinheim) 3o8, 795 - 798

SATTLER, H.-J.; STOECK, V. & SCHUNACK, W. (1978)
^{13}C-NMR- und massenspektrometrische Untersuchung N-substituierter Methoxy- und Hydroxy-äthylimidazole.
Arch. Pharm. (Weinheim) (im Druck)

SCHAYER, R.W. (1959)
Catabolism of physiological quantities of histamine in vivo.
Physiol. Rev. 33, 116 - 126

SCHLENK, F. (1965)
The chemistry of biological sulfonium compounds.
In: "Fortschritte d. Chemie org. Naturstoffe" (Herausgeber L. Zechmeister) Springer Verlag, Wien 1965, 23, 61 - 112

SCHUBERT, H. & STODOLKA, H. (1963)
Synthese von aliphatisch und aromatisch überbrückten N,N'-Diimidazolen
J. Prakt. Chem. 22, 13o - 139

SCHUNACK, W. & STOECK, V. (1977)
N^{τ},N^{α}-Dimethylhistamin.
Arch. Pharm. (Weinheim) 31o, 682 - 684

SHAPIRO, S.K. & SCHLENK, F. (196o)
The biochemistry of sulfonium compounds.
Advances in Enzymology 22, 237 - 28o

SIMONIS, A.M. & ARIENS, E.J. (1966)
Eine Molekulargrundlage für die Wirkung von Pharmaka. 2. Verschiedene Typen von Antagonisten.
Arzneim. Forsch. 16, 1393 - 14o3

STAHL, E. (1968)
Vorschläge zur Normierung und Terminologie der Dünnschicht-Chromatographie.
Z. Anal. Chem. 234, 1 - 13

STOECK, V. & SCHUNACK, W. (1974)
N-substituierte Imidazole aus Aldehyden, 1,2-Diketonen, primären Aminen und flüssigem Ammoniak.
Arch. Pharm. (Weinheim) 3o7, 922 - 925

STOECK, V. & SCHUNACK, W. (1975)
Zur Darstellung N-substituierter Imidazole.
Arch. Pharm. (Weinheim) 3o8, 72 - 74

STOECK, V. & SCHUNACK, W. (1975a)
N-Alkylsubstituierte 4-(2-Hydroxyäthyl)-imidazole.
Arch. Pharm. (Weinheim) 3o8, 892 - 894

STOECK, V. & SCHUNACK, W. (1976)
N-substituierte Imidazole nach Weidenhagen.
Arch. Pharm. (Weinheim) 3o9, 421 - 425

STOECK, V. & SCHUNACK, W. (1977)
Zur selektiven Synthese N-substituierter Imidazol-4-äthanole.
Arch. Pharm. (Weinheim) 31o, 15 - 19

TAYLOR, K.M. (1973)
Comparison of the antihistaminic effect of burimamide and mepyramine and their effect on the activity of histamine methyltransferase.
Biochem. Pharmacol. 22, 2775 - 2776

THITHAPANDHA, A. (1972)
Substrate specifity and heterogeneity of N-methyltransferase.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 47, 3o1 - 3o8

THUNBERG, R. (1967)
Localization of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat.
Exp. Cell. Res. 47, 1o8 - 115

TROIDL, H.; LORENZ, W.; BARTH, H.; RHODE, H.; FEIFEL, G.; SCHMAL, A.; GOECKE, K.; REIMANN-HUHND, A. & SEIDEL, W. (1973)
Augmentation of pentagastrin stimulated gastric secretion in the Heidenhain pouch dog by amodiaquine: Inhibition of histamine methyltransferase in vivo?
Agents Actions 3, 157 - 167

WATON, N.G. (1971)
Histamine and the parietal cell.
Am. J. Digest. Dis. 16, 921 - 933

WEGNER, K. & SCHUNACK, W. (1974)
Imidazole aus Iminoestern,α-substituierten Carbonylverbindungen und flüssigem Ammoniak.
Arch. Pharm. (Weinheim) 3o7, 972 - 975

WEIDENHAGEN, R. & WEGNER, H. (1937)
über Alkylamide der Imidazol-carbonsäure (4 bzw. 5).
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 7o, 23o9 - 2318

WERLE, E. & LORENZ, W. (1964)
Histamin und Histidindecarboxylase in Speicheldrüsen und Magengewebe.
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 338, 251 - 259

WHITE, T. (1966)
Histamine and methylhistamine in cat brain and other tissues.
Br. J. Pharmacol. 26, 494 - 5o9

Meine akademischen Lehrer waren
die Herren Professoren und Dozenten:

Albers, Bäßler, Baum, Beck, Bopp, Bredt, Borneff, Dabelow, Denk, Diethelm, v. Egidy, Ehrenbrand, Ehrhart, Erdmann, Ewe, Faßbender, Fischer, Franzen, Friedberg, Gärtner, Gosepath, Graser, Hänze, Harth, Heischkel-Artelt, Hiersche, Höhn, Hohenfellner, Holzmann, Jahnecke, Jerchel, Kern, Kirsch, Klages, Klaus, Klein, Kley, Knick, Kößling, Köttgen, Korting, Kümmerle, Kuschinsky, Lammers, Lang, Langen, Langendorf, Leithoff, Lindner, Lorenz, Lüllmann, Mainzer, Mappes, Meyer zum Büschenfelde, Müller, Muscholl, Nagel, Neidhardt, Netter, Nover, Ohler, Overzier, Petersohn, Pfeifer, Prellwitz, Rathgen, Richter, Risler, Rochelmeyer, Ruschig, Schiffer, Schölmerich, Schürmann, Selenka, Siebert, Spitzbarth, Straßmann, Strauß, Thews, Toussaint, Troll, Waldeck, Watzka, Weber, Wellek, Wolff.

Herrn Prof. Dr. W. LORENZ danke ich für die Oberlassung des Themas. Ihm, sowie Herrn Dr. BARTH, bin ich für zahlreiche wissenschaftliche Diskussionen und Anregungen sehr zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

21.3.1935	Geboren als Sohn des Lehrers Richard Schunack und seiner Ehefrau Käte geb. Hilpert in Kölleda
1941-1949	Besuch der Grundschule und Einheitsschule in Kölleda
1949-1951	Besuch der Oberschule in Buttstädt bei Weimar
1951-1955	Besuch des Realgymnasiums in Rüsselsheim/Hessen
1955	Reifeprüfung
1955-1957	Apothekerpraktikant in der Schwanen-Apotheke in Ginsheim/Hessen
1957	Pharmazeutische Vorprüfung in Darmstadt
1957-1960	Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
1960	Pharmazeutische Prüfung
1960	Kandidatenhalbjahr in der Schwanen-Apotheke Ginsheim und der Apotheke in Gustavsburg/Hessen
1960-1964	Anfertigung einer Dissertation unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Rochelmeyer am Pharmazeutischen Institut der Universität Mainz
1960-1964	Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle
1961	Bestallung als Apotheker
1964	Promotion zum Dr. rer. nat. durch die Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Mainz
1964-1971	Wissenschaftlicher Assistent; Anfertigung einer Habilitationsschrift
1965-1970	Studium der Medizin an der Universität Mainz
1966	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1967	Ärztliche Vorprüfung
1970	Ärztliche Prüfung
1971	Verleihung der Venia legendi für das Fach Pharmazie durch die Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Mainz
1971	Ernennung zum Beamteten Privatdozenten
1972	Ernennung zum Außerplanmäßigen Professor
1973	Berufung auf die Stelle eines Professors (AH5) für Pharmazeutische Chemie und Angewandte Pharmazie an der Freien Universität Berlin
1973	Berufung auf die Stelle eines Professors (H3) für Pharmazeutische Chemie an der Philipps-Universität Marburg
1974	Berufung und Ernennung zum Abteilungsvorsteher und Professor (H3) für Pharmazeutische Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Seit 1965	verheiratet mit Ingrid geb. Sütterlin; eine Tochter, einen Sohn.